

CENNI DI ANATOMIA DELL'APPARATO UROGENITALE

F.P. Schena, P. Ditunno

RENI

Anatomia macroscopica

I reni sono organi pari (Fig. 1.1), localizzati in sede retroperitoneale nella parte posteriore dell'addome, ai lati della colonna vertebrale. Il *polo superiore* del rene è a livello della XII vertebra toracica, mentre quello *inferiore* raggiunge la III vertebra lombare. Il rene destro è leggermente più basso del sinistro. I reni si abbassano regolarmente di 2,5 cm quando si passa dalla posizione supina a quella eretta; inoltre, il loro spostamento oscilla da 2 a 4 cm durante la normale o forte inspirazione.

Il polo superiore è rivolto più medialmente rispetto all'inferiore. Nell'uomo adulto il *peso* di ciascun rene oscilla tra 125 e 170 g, mentre nella donna è tra 115 e 155 g. Il peso si riduce con l'età. Il *diametro* longitudinale è circa 11-12 cm, quello trasversale è circa 5-7 cm; lo *spessore* del rene è 2,5-3 cm. All'urografia i reni risultano leggermente più grandi rispetto al volume reale e ciò

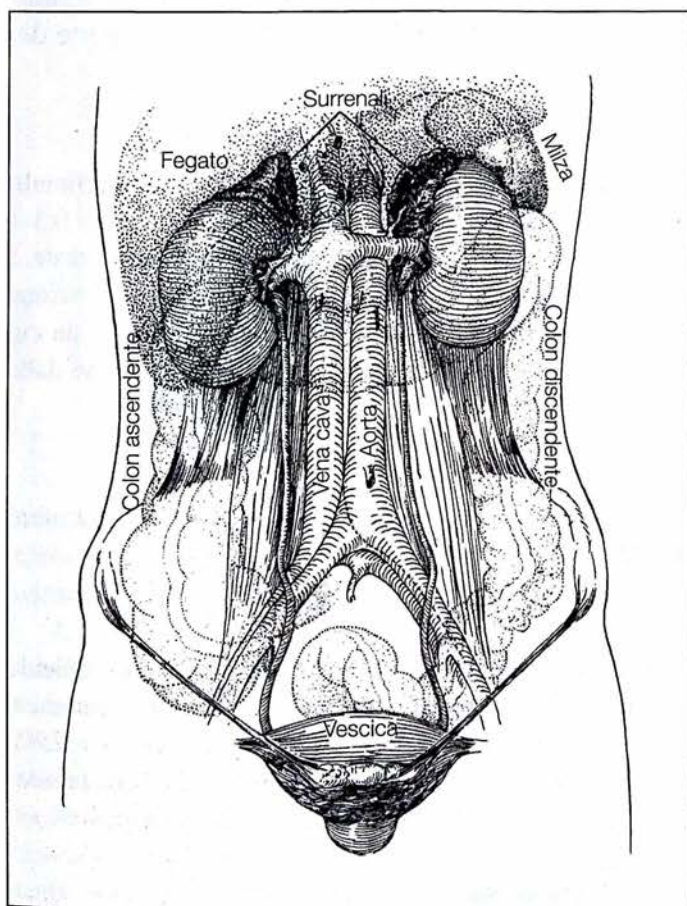


Figura 1.1 Rappresentazione schematica dell'apparato urinario. Rapporti tra reni, ureteri e vescica.

è dovuto in parte all'ingrandimento causato dalla tecnica; comunque, lo stato di idratazione e i valori della pressione arteriosa possono apportare delle variazioni.

Sulla faccia interna di ogni rene vi è l'**ilo**, che raccoglie la pelvi, l'arteria e la vena renale, i vasi linfatici, un nervo del plesso e l'uretere. L'ilo continua in una cavità (seno), dove l'uretere si espande per formare la pelvi. L'ilo è ruotato leggermente in avanti rispetto al muscolo psoas, mentre la parte convessa è ruotata posteriormente. Ciascun rene è coperto da una **capsula** fibrosa e liscia facilmente rimovibile quando gli organi sono normali.

Se si seziona a metà il rene si osservano sulla superficie di taglio **tre distinte regioni**:

1. la parte esterna chiamata **corticale**;
2. la parte interna rappresentata dalla **midollare** che contiene 8-18 piramidi renali;
3. la **pelvi** (Fig. 1.2, DVD).

La proporzione di queste tre parti nel rene è: corticale 61%, midollare 27%, pelvi 12%. Se si considera solo il parenchima renale senza la pelvi si ha: corticale 70%, midollare esterna 27%, midollare interna 3%. Il tessuto interstiziale aumenta dalla corticale all'apice delle papille. Ogni **piramide** ha la base che poggia sulla giunzione cortico-midollare, mentre l'apice sporge nella pelvi renale e forma la papilla. Sull'apice di ogni papilla (**area cribrosa**) si osservano 10-25 piccoli fori che corrispondono agli sbocchi dei dotti collettori.

La zona **corticale** ha lo spessore di 1 cm; essa costituisce tutta la parte periferica del rene e copre la base di ogni piramide; si estende anche tra una piramide e l'altra formando le colonne renali di Bertini.

Dalla base di ogni piramide partono i raggi midollari di Ferrein che entrano nella corticale; essi sono costituiti dai dotti collettori o segmenti dei tubuli prossimali e distali.

NEFRONE

L'unità specifica e funzionale del rene è il nefrone. **Ciascun rene contiene da 700000 a 1200000 nefroni**. Ogni **nefrone** è costituito dal glomerulo con la capsula di Bowman (corpuscolo di Malpighi), dal tubulo prossimale, dall'ansa sottile, dal tubulo distale e dal dotto collettore. Fa parte del nefrone anche l'apparato iuxtaglomerulare.

Secondo la posizione occupata dal glomerulo nella corticale i nefroni sono classificati in superficiali, mediani e iuxtamidollari. I **nefroni superficiali** hanno i glomeruli che sono situati alla distanza di 0,5-1 mm dalla superficie del rene e le loro arteriole efferenti toccano direttamente la superficie della corticale. I glomeruli dei **nefroni mediani** sono situati nella parte media della corticale. Nella zona della giunzione cortico-midollare sono situati i glomeruli dei **nefroni iuxtamidollari** che hanno l'arteria efferente da cui derivano i *vasa recta*. Una piccola parte dei nefroni iuxtamidollari ha l'arteria afferente che proviene dalle arterie arcuate.

Al corpuscolo di Malpighi segue il tubulo prossimale, che ha origine dalla capsula di Bowman, l'ansa di Henle, il tubulo distale e il dotto collettore.

Ciascun tubulo collettore riceve nella zona corticale mediamente 11 nefroni. I tubuli collettori, quando entrano nella midollare, man mano che avanzano dalla parte esterna verso quella interna si fondono, per cui si calcola che il **dotto collettore terminale**, contenuto nell'apice della papilla, **drena 2816 nefroni** (11×256). Normalmente nell'area cribrosa di ogni papilla sono presenti in media **44 dotti di Bellini**; poiché sono presenti mediamente **8 papille** per rene, si può ammettere che il numero dei nefroni derivi dal seguente calcolo:

$$2816 \times 44 \times 8 = 991\,232 \text{ nefroni}$$

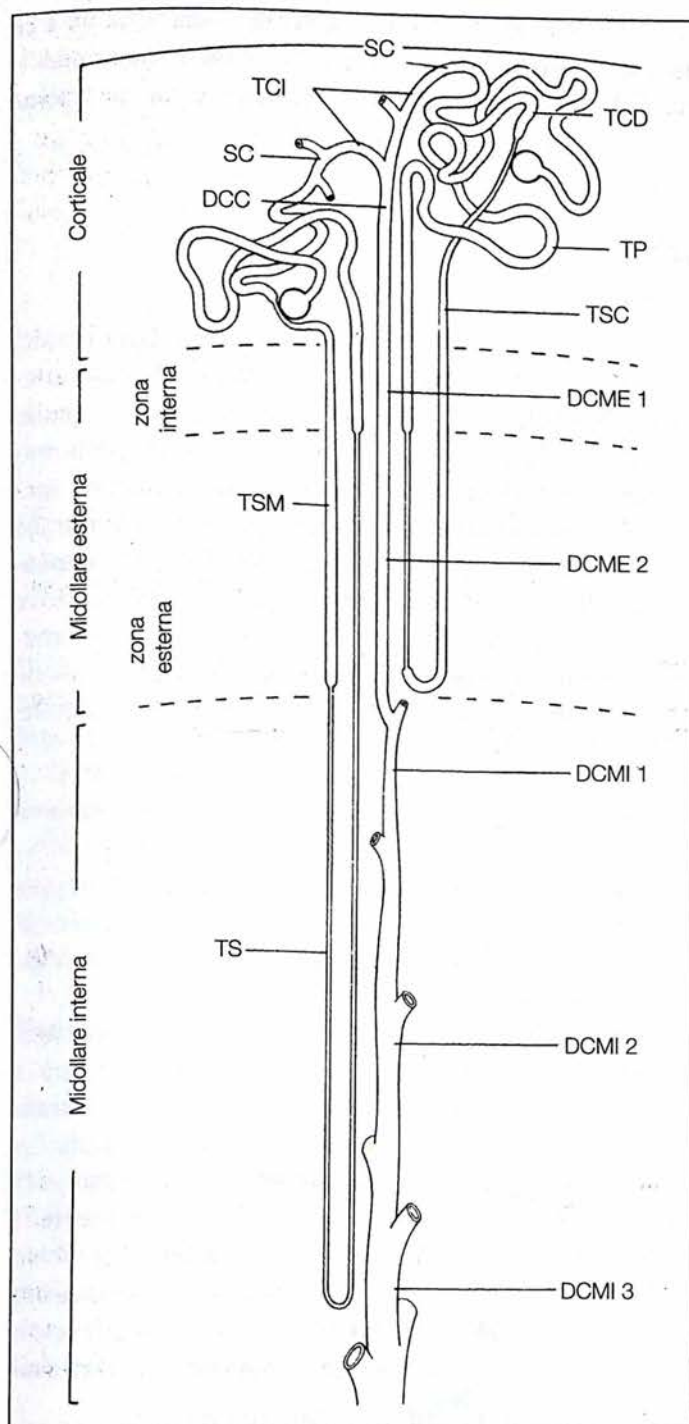


Figura 1.3 Schema che illustra le due popolazioni di nefroni superficiali e iuxtamidollari. TP, tubulo prossimale; TS, tratto sottile dell'ansa di Henle; TSM, tratto spesso midollare dell'ansa di Henle; TSC, tratto spesso corticale dell'ansa di Henle; TCD, tubulo convoluto distale; SC, segmento di connessione; TCI, tubulo collettore iniziale; DCC, dotto collettore corticale; DCME 1, dotto collettore nella zona esterna della midollare esterna; DCME 2, dotto collettore nella zona interna della midollare esterna; DCMI 1, DCMI 2, DCMI 3, dotto collettore rispettivamente nel tratto esterno, medio e interno della midollare interna.

Questo numero corrisponde grosso modo a quello ottenuto contando i singoli glomeruli presenti nella zona corticale.

A seconda della lunghezza dell'ansa di Henle si distinguono due popolazioni di **nefroni** nella corteccia; quelli ad **ansa corta** e quelli ad **ansa lunga** (Fig. 1.3). L'ansa di Henle segue il tubulo prossimale ed è costituita dalla parte retta del tubulo prossimale (*pars recta*), dal segmento sottile che costituisce la parte discendente e in parte quella ascendente dell'ansa e, infine, dalla parte retta del tubulo distale (*pars recta*). La lunghezza dell'ansa è in rapporto con la posizione del glomerulo nella zona corticale, per cui quelli superficiali e mediane hanno un'ansa di Henle corta che in alcuni casi non arriva nella midollare, mentre i glomeruli iuxtamidollari possiedono un'ansa di Henle lunga che entra nella zona midollare. Generalmente i nefroni ad ansa corta sono sei volte più numerosi di quelli ad ansa lunga.

La zona *midollare* si divide in due parti: interna ed esterna; quest'ultima comprende a sua volta un'area esterna e una interna (vedi Fig. 1.3). Ogni area contiene una parte di tubuli e di anse di Henle. La zona midollare riveste un ruolo importante nella concentrazione dell'urina; le anse di Henle agiscono come un sistema multiplo di controcorrente che stabilisce un gradiente osmotico a livello cortico-midollare.

Anatomia microscopica del nefrone

CORPUSCOLO RENALE DI MALPIGHI

Il glomerulo è costituito da un capillare arterioso, proveniente dalla circolazione sanguigna renale, che si avvolge più volte su se stesso costituendo la cosiddetta "*matassa glomerulare*". Il vaso arterioso all'ingresso del glomerulo, prima che si avvolga, si chiama *arteriola afferente*, mentre quello di uscita dal glomerulo si chiama *arteriola efferente*. Tra le circonvoluzioni della matassa, denominate anse glomerulari, si trova il *mesangio* costituito da cellule mesangiali inserite nella matrice mesangiale (Fig. 1.4). Il capillare glomerulare, costituito da un endotelio che poggia sulla membrana basale, è avvolto dall'epitelio viscerale che proviene dall'epitelio parietale che costituisce la *capsula di Bowman*. L'epitelio viscerale si continua in quello parietale a livello del polo vascolare, dove si trovano l'arteriola afferente e quella efferente che, rispettivamente, entrano ed escono dal glomerulo. Tra l'epitelio viscerale e quello parietale è presente lo *spazio di Bowman*, chiamato anche cavità urinaria. L'epitelio parietale della capsula si continua con l'epitelio del tubulo prossimale,

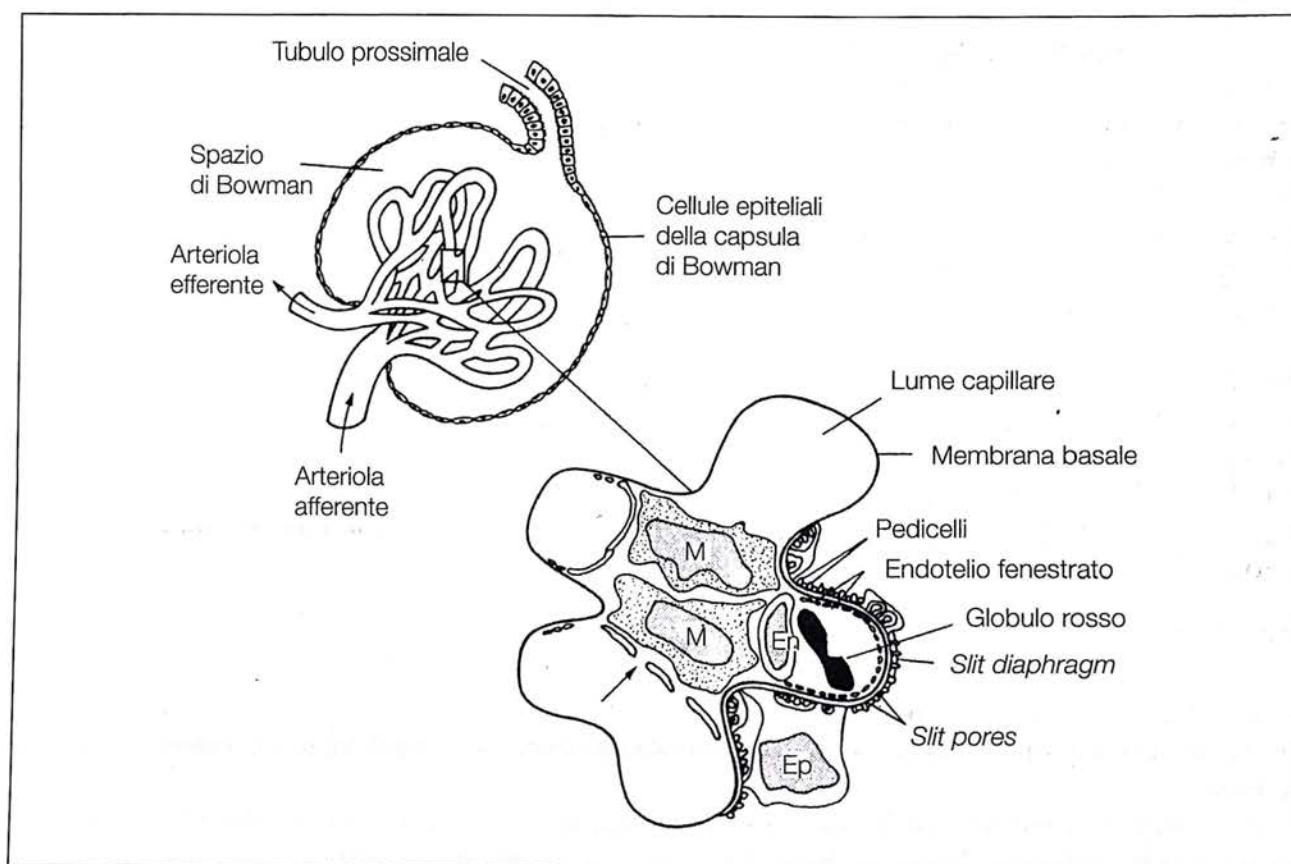


Figura 1.4 Anatomia del glomerulo. Il disegno in basso rappresenta una parte dei capillari glomerulari con al centro le cellule mesangiali (M) circondate dai capillari. La parete dei capillari è formata da tre strati: l'endotelio fenestrato (En), la membrana basale e le cellule epiteliali (Ep) che si attaccano alla membrana basale con i processi pedicellari. Tra i pedicelli vi sono pori (*slit pores*) chiusi da una sottile membrana (*slit diaphragm*). La membrana basale del glomerulo circonda le anse dei capillari, ma per la maggior parte il mesangio è separato dal lume capillare solo da un endotelio fenestrato relativamente permeabile (*freccia*).

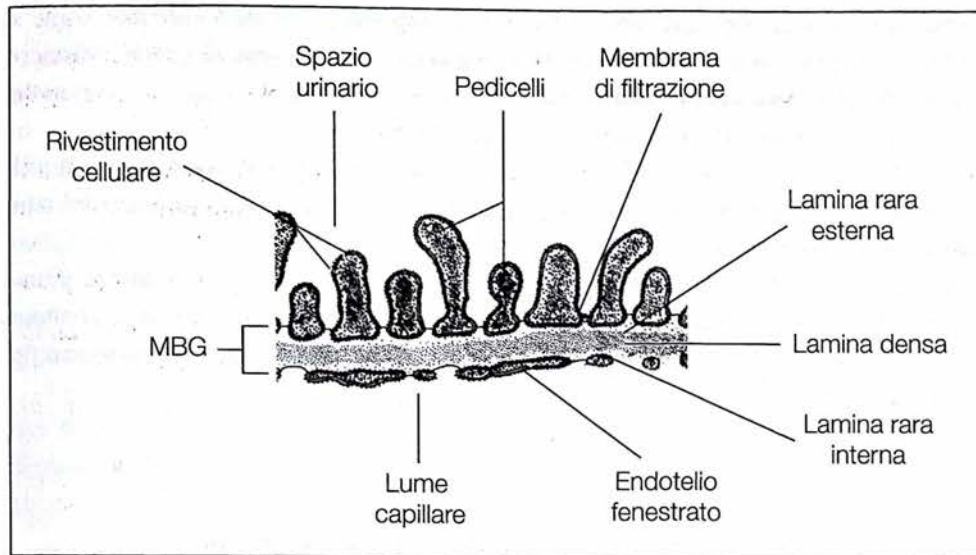


Figura 1.5 Struttura schematica della parete glomerulare. MBG, membrana basale glomerulare.

situato nella parte opposta del polo vascolare dove inizia il polo urinario. Sebbene dal punto di vista anatomico il corpuscolo renale sia costituito dal glomerulo e dalla capsula di Bowman, la terminologia internazionale identifica generalmente il glomerulo nel corpuscolo.

Il **diametro** medio del glomerulo è 200 mm nel rene umano; i glomeruli della zona iuxtamidollare sono più grandi del 20% rispetto ai glomeruli corticali.

Nella sua **struttura microscopica** il glomerulo è paragonabile a un setaccio che permette il passaggio di acqua e alcuni soluti che formano la preurina, un ultrafiltrato del plasma. Questo setaccio si compone di un endotelio fenestrato, una membrana basale e un epitelio poroso (Fig. 1.5). In ogni glomerulo la **superficie di filtrazione** è di $0,136 \text{ mm}^2$.

ENDOTELIO

L'endotelio fenestrato del glomerulo è costituito da cellule il cui nucleo sporge nel lume del vaso, mentre il citoplasma è molto sottile. Esso presenta numerosi **pori o fenestre**, situati tra una cellula e l'altra, che hanno un diametro di 70-100 nm. Questi pori sono coperti da un sottile diaframma che, tuttavia, non impedisce il passaggio delle macromolecole. Ogni cellula endoteliale è ricca di filamenti e microtubuli di cui non si conosce a tutt'oggi la funzione. Microfilamenti sono presenti anche sulle fenestre dell'endotelio. La superficie dell'endotelio è coperta da **cariche negative** per la presenza della **podocalicina**, che è una glicoproteina polianionica. L'endotelio forma la prima barriera al passaggio dei costituenti del sangue e seleziona il transito delle proteine sulla base della loro carica.

EPITELIO

L'epitelio viscerale è costituito da cellule chiamate **podociti** che possiedono un abbondante citoplasma distribuito nella parte periferica della cellula sotto forma di pseudopodi o **pedicelli**. Queste cellule, simili a polipi, avvolgono con le espansioni citoplasmatiche i capillari glomerulari e sono in contatto diretto con la lamina rara esterna della membrana basale.

I podociti possiedono nel loro citoplasma un apparato di Golgi ben sviluppato e lisosomi; inoltre, sono presenti microtubuli e microfilamenti, tra cui quelli di actina che sono i più abbondanti e, localizzati nei pedicelli, conferiscono a essi un'attività contrattile. Sono stati osservati anche filamenti di miosina.

La distanza tra i pedicelli che poggiano sulla lamina rara esterna della membrana basale è di 25-60 nm. Questo spazio corrisponde al **poro**, coperto da un sottile diaframma che dista 60 nm dalla membrana basale. Il diaframma è attraversato da un filamento centrale sottile, lungo 11 nm, che collega due pedicelli tra loro. Sulla

superficie dei podociti vi sono cariche negative rappresentate da una sialoproteina, la *podocalicina*, come si osserva dalla parte dell'endotelio. La rimozione di questa sialoproteina con la neuraminidasi causa il distacco delle cellule endoteliali ed epiteliali della membrana basale; ciò dimostra che queste cariche negative sono molto importanti nel mantenere inalterata la struttura e la funzione del filtro glomerulare.

I podociti sono dotati di attività endocitotica nei confronti delle proteine e di altri componenti dell'ultrafiltrato, come dimostra il contenuto dei lisosomi; infatti, nelle sindromi nefrosiche il contenuto proteico del citoplasma delle cellule epiteliali aumenta notevolmente.

Le colture *in vitro* di cellule epiteliali hanno dimostrato che queste cellule sono in grado di produrre alcune proteine, come il *collagene tipo IV* e i *glicosaminoglicani*, che si trovano nelle membrane basali; pertanto, è possibile che i podociti partecipino alla costituzione della membrana basale e probabilmente intervengono nei processi di riparazione della stessa membrana.

MEMBRANA BASALE

Lo *spessore* della membrana basale è di 373 nm nell'uomo e di 326 nm nella donna.

La membrana basale si compone di tre strati. Sulla *lamina rara esterna* e su quella *interna* poggiano rispettivamente le cellule epiteliali (podociti) e quelle endoteliali. Queste lamine hanno uno spessore di 20-40 nm. La parte centrale della membrana basale è costituita dalla *lamina densa*.

La membrana basale è formata da collagene (tipo IV e V), laminina e piccole quantità di fibronectina nella lamina rara.

Sulla superficie della membrana basale sono situate *cariche negative* che influenzano la filtrazione delle macromolecole. Nella lamina rara è stato osservato un lattice di siti anionici che costituisce la carica della barriera; questi siti anionici sono *glicosaminoglicani ricchi di eparansolfato*. L'importanza dei glicosaminoglicani scaturisce dalla dimostrazione che la loro rimozione enzimatica causa un incremento della permeabilità della membrana basale.

Il filtro glomerulare, costituito dalla membrana basale e dalle cellule epiteliali ed endoteliali, funge da *setaccio* e regola il passaggio delle macromolecole secondo la loro dimensione e la loro carica. Pertanto una macromolecola, per superare questo filtro, deve passare prima attraverso l'endotelio fenestrato, che possiede pori di 70-100 nm di diametro e cariche negative; poi attraversa la membrana basale ricca di cariche anioniche e infine l'epitelio che possiede pori del diametro di 25-60 nm e numerose cariche negative. Probabilmente l'endotelio impedisce il passaggio degli elementi corpuscolati del sangue, mentre la vera funzione selettiva di carica è svolta dalla membrana basale mediante le cariche negative dei glicosaminoglicani.

MESANGIO

Il mesangio si compone di cellule mesangiali e matrice; esso è separato dal lume dei capillari per mezzo dell'endotelio. Le *cellule mesangiali* hanno una forma irregolare; possiedono un nucleo denso e abbondante citoplasma che, con le sue propaggini, avvolge le pareti dei capillari glomerulari e si insinua anche tra endotelio e membrana basale. Queste cellule possiedono anche numerosi filamenti di actina e miosina. Esse sono immerse nella *matrice mesangiale* che contiene glicosaminoglicani, fibronectina e laminina.

Le cellule mesangiali hanno *capacità contrattile* (come le cellule muscolari lisce) e *funzione fagocitaria*. La capacità contrattile si osserva quando queste cellule sono stimulate con alcune sostanze come l'angiotensina II e il trombossano. Altre sostanze, invece, come le prostaglandine (PGE₂) e gli agonisti dell'AMPc, determinano un rilasciamento delle cellule mesangiali. Queste proprietà sono strettamente correlate alla presenza di recettori specifici per tali sostanze; essi sono situati sulla superficie delle cellule mesangiali.

La collocazione delle cellule mesangiali all'interno della matassa glomerulare è molto importante perché le **proprietà di contrazione e rilasciamento** delle cellule, che si avvinghiano ai capillari glomerulari e si insinuano tra endotelio e membrana basale, permettono la regolazione della circolazione sanguigna nel glomerulo. Pertanto, la contrazione delle cellule mesangiali determina un ridotto afflusso di sangue nel glomerulo con conseguente ridotta funzione filtrante della barriera glomerulare. L'equilibrata produzione di sostanze vasoattive e vasocostrittrici da parte delle cellule mesangiali permette la regolazione dell'afflusso ematico nel glomerulo e, conseguentemente, della formazione di preurina.

Le cellule mesangiali sono in grado di sintetizzare numerose sostanze immunoflogistiche quali le citochine, le chemochine e i fattori di crescita. L'interazione tra queste sostanze svolge un ruolo importante nelle glomerulonefriti.

Le cellule mesangiali possiedono anche un'attività fagocitante, come è stato dimostrato nelle colture cellulari *in vitro*. Esse sono in grado di fagocitare proteine, immunocomplessi, particelle colloidali. Il materiale proteico da fagocitare può giungere alle cellule mesangiali attraverso la matrice, che è a diretto contatto con il circolo ematico a livello del polo vascolare.

CAPSULA DI BOWMAN

La capsula di Bowman si compone dell'**epitelio viscerale** che si continua a livello del polo viscerale con quello parietale; quest'ultimo, a sua volta, si continua con l'epitelio del tubulo prossimale a livello del polo urinario.

L'**epitelio parietale** forma la parete esterna della capsula ed è costituito da cellule piatte che assumono un aspetto cuboidale nella zona di transizione con l'epitelio del tubulo prossimale che possiede l'orletto a spazzola. Il citoplasma è molto sottile e presenta occasionalmente microvilli della lunghezza di 600 nm. Nel citoplasma sono presenti mitocondri, numerose vescicole e l'apparato di Golgi. Le cellule poggiano su una membrana basale dello spessore di 1200-1500 nm, che si riduce a livello del polo vascolare e urinario.

Nelle glomerulonefriti rapidamente progressive si osservano un aumento di spessore della membrana basale e una proliferazione delle cellule epiteliali che contribuiscono alla formazione delle semilune.

APPARATO IUXTAGLOMERULARE

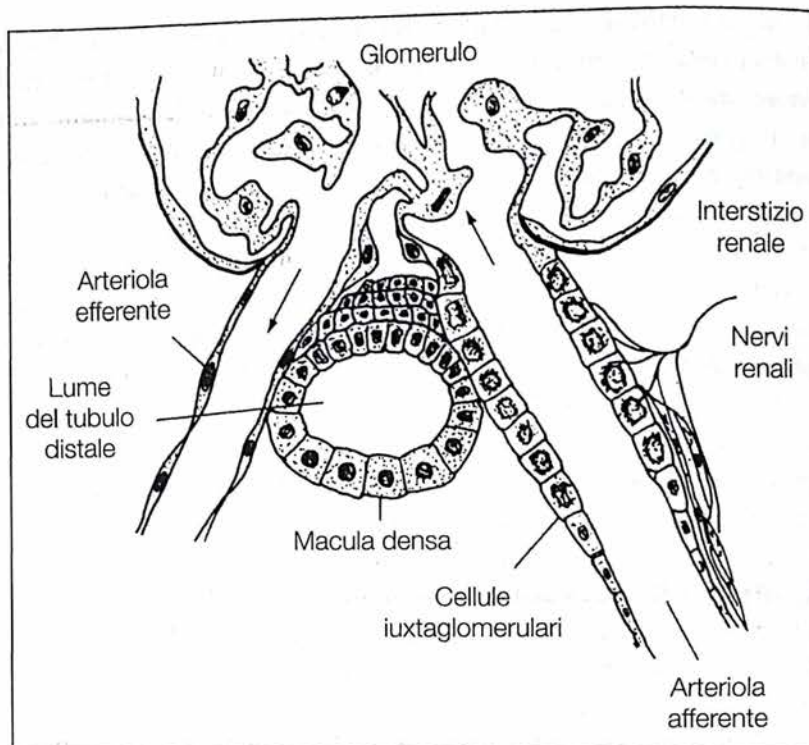
L'apparato iuxtaglomerulare è situato a livello del polo vascolare del glomerulo e a contatto con una parte del tubulo distale (Fig. 1.6). È costituito da due componenti: vascolare e tubulare. La **parte vascolare** è formata dalla porzione terminale dell'arteriola afferente, dalla porzione iniziale dell'arteriola efferente e dall'area del mesangio extraglomerulare. La **parte tubulare** è costituita dalla macula densa, che è la porzione spessa della branca ascendente dell'ansa di Henle. L'area del mesangio extraglomerulare è delimitata dalle cellule della macula densa, dall'arteriola afferente ed efferente e dalle cellule mesangiali che si trovano in corrispondenza del polo vascolare del glomerulo.

Nella componente vascolare dell'apparato iuxtaglomerulare si distinguono due tipi di cellule: le cellule granulari iuxtaglomerulari (**cellule mioepitelioidi**) e le cellule mesangiali extraglomerulari senza granuli (**cellule di Goormaghtigh**).

Le **cellule granulari** sono presenti nella parete delle arteriole afferente ed efferente e nell'area mesangiale extraglomerulare. Esse hanno l'aspetto delle cellule muscolari lisce e delle cellule epiteliali secernenti, per cui sono definite mioepitelioidi, e contengono miofilamenti e granuli nel citoplasma. Questi granuli contengono renina e angiotensina II e sono più abbondanti nelle cellule dell'arteriola afferente; inoltre, sono presenti anche enzimi lisosomiali come le fosfatasi e le catepsine B, il che suggerisce che i granuli potrebbero essere lisosomi modificati.

Il **mesangio extraglomerulare**, chiamato anche lacis o cellule di Goormaghtigh, è localizzato tra l'arteriola afferente e quella efferente ed è a stretto contatto con la macula densa. Esso è la continuazione del mesangio glomerulare ed è costituito da cellule analoghe a quelle che si osservano nel mesangio del glomerulo. Queste cellule

Figura 1.6 Rappresentazione schematica dell'apparato iuxtaglomerulare. Le cellule iuxtaglomerulari situate nella parete dell'arteriola afferente secernono renina nel lume dell'arteriola afferente e nei linfatici renali. I recettori vascolari dell'arteriola afferente, i nervi simpatici che innervano le cellule iuxtaglomerulari e la composizione del liquido che arriva alla macula densa sono tutti fattori che contribuiscono alla regolazione della secrezione di renina.



non contengono granuli, ma con il loro citoplasma esteso sotto forma di pseudopodi sono in contatto con le cellule delle pareti delle arteriole, con quelle della macula densa e con il mesangio glomerulare. Questa situazione fa avanzare l'ipotesi che esse siano elementi di collegamento tra le strutture dell'apparato iuxtaglomerulare e il mesangio glomerulare.

La **macula densa** è costituita da cellule localizzate sulla parete del tratto spesso della branca ascendente dell'ansa di Henle solo nel punto che tocca il polo vascolare del glomerulo. Esse hanno un aspetto a colonna con un nucleo localizzato in sede apicale. La membrana basale della macula densa si continua con quella dell'area mesangiale extraglomerulare e con quella del mesangio contenuto nella matassa glomerulare.

La presenza di sinapsi tra filamenti del sistema nervoso autonomo e le cellule granulari e agranulari dell'apparato iuxtaglomerulare dimostra che tale apparato sarebbe regolato da questo sistema. Le terminazioni nervose presenti sono prevalentemente di tipo adrenergico e sono in contatto con circa un terzo delle cellule dell'arteriola afferente e di quella efferente. Questi filamenti nervosi confluiscono in un assone che è in contatto con molti apparati iuxtaglomerulari.

L'apparato iuxtaglomerulare è il maggiore produttore di **renina**. Attualmente sono due le ipotesi più accreditate per spiegare il rilascio di renina; la prima sostiene che i cambiamenti di concentrazione di ioni sodio (Na^+) e cloro (Cl^-) nelle cellule della macula densa siano responsabili dell'immissione in circolo di questa sostanza; secondo l'altra ipotesi, le modificazioni di volume ematico nell'arteriola afferente fanno partire alcuni segnali dai recettori situati sulla parete e, quindi, innescano il processo che porta al rilascio della renina.

TUBULO PROSSIMALE

Il tubulo prossimale inizia in corrispondenza del polo urinario del glomerulo e in base alla sede è costituito di due parti: la **parte convoluta** iniziale, che segue un percorso contorto ed è localizzata esclusivamente nella zona corticale; la **parte retta**, che ha un andamento rettilineo ed è situata nel raggio midollare (vedi Fig. 1.3). La lunghezza di tutto il tubulo prossimale è di 14 mm, con un diametro di 40 μm . In base alla morfologia delle cellule si distinguono tre segmenti: il primo (S1) corrisponde alla parte iniziale del tubulo prossimale e rappresenta i primi due terzi della parte convoluta; il secondo (S2) è rappresentato dal restante terzo della parte convoluta e dal tratto iniziale della parte retta; il terzo (S3) è costituito solo dalla restante parte retta che è situata nella corticale profonda e nel raggio midollare.

Tra le cellule si trova uno spazio intercellulare che è separato dal lume tubulare mediante un diaframma costituito da una propaggine della membrana plasmatica chiamata *giunzione sottile* o *zona occludente*. Queste giunzioni, collegando le cellule tra loro, fanno sì che l'epitelio sia un tutt'uno. La giunzione è costituita da due strati che presentano alcune interruzioni. Nelle immediate vicinanze di questa giunzione ve n'è un'altra che è denominata *giunzione intermedia* o *zona aderente*, costituita da una struttura a 6 strati proveniente da un doppio strato di membrana plasmatica che si ripiega tre volte. Il citoplasma della cellula nell'area adiacente la giunzione intermedia è molto denso. Queste zone di giunzione sono molto importanti perché svolgono il ruolo di collegamento tra le cellule per il passaggio tra loro di ioni e piccole macromolecole.

Lo spessore della membrana basale tubulare si riduce gradualmente lungo il decorso del tubulo. Nello spazio basale e in quello laterale sono localizzate le pompe ioniche sodio-potassio (Na^+ , K^+).

L'*orletto a spazzola* è costituito da numerosi microvilli che aumentano la superficie apicale di 36 volte. In ogni microvillo vi sono 6-10 filamenti dello spessore di 6 nm. Questi filamenti di actina terminano nella zona apicale della cellula in direzione perpendicolare ai microvilli.

Studi di immunoistochimica hanno dimostrato la presenza di proteine citoscheletriche nella parte centrale del microvillo, mentre miosina e spectrina sono presenti nella parte apicale del citoplasma cellulare.

Tra i microvilli vi sono invaginazioni apicali che hanno un contenuto proteico diverso da quello dei microvilli; è importante ricordare la presenza di un antigene (gp 330) responsabile della nefrite di Heymann.

Le cellule della parte convoluta del tubulo prossimale contengono un apparato lisosomiale che partecipa al riassorbimento e alla degradazione delle macromolecole provenienti dall'ultrafiltrato (Fig. 1.7). L'assorbimento delle macromolecole avviene per un processo di endocitosi (*eterofagocitosi*) e, pertanto, nei lisosomi si osservano spesso proteine. I lisosomi e i vacuoli cellulari, inoltre, rivestono un ruolo importante nel processo di autofagocitosi dei costituenti intracellulari; essi con-

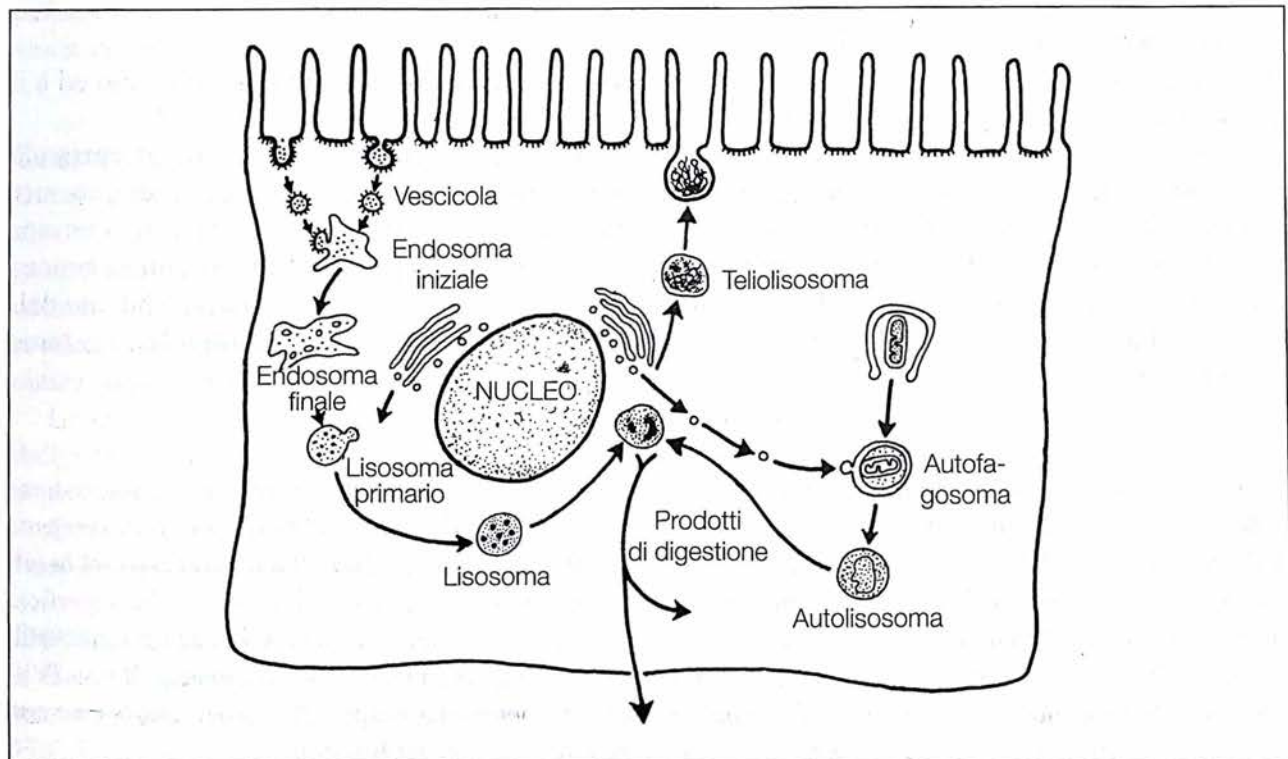


Figura 1.7 Meccanismo di pinocitosi a livello del sistema endocitico-lisosomiale nella cellula del tubulo prossimale.

tengono materiale residuo non digeribile che viene successivamente eliminato con un processo di esocitosi nel lume tubulare. Infatti, il sistema vacuoli-lisosomi svolge un ruolo nel processo di riassorbimento e degradazione dell'albumina e delle proteine plasmatiche di basso peso molecolare provenienti dall'ultrafiltrato. Le proteine sono assorbite mediante processo di endocitosi (*pinocitosi*); esse si localizzano nelle invaginazioni della membrana cellulare, dove si formano piccole vescicole che si fondono con gli endosomi (una popolazione eterogenea di vescicole e vacuoli). Attraverso questi endosomi le proteine assorbite sono trasferite nei lisosomi, dove avviene il processo di proteolisi per mezzo di enzimi (vedi Fig. 1.7).

L'assorbimento delle proteine a livello del tubulo prossimale avviene per mezzo di un processo di selettività che è basato sulla carica elettrica, la dimensione e la forma delle proteine.

In condizioni normali il sistema vacuolare-lisosomiale è più sviluppato nel tratto S1 del tubulo prossimale, dove l'attività proteolitica è svolta dalle cathepsine B e L; in condizioni di notevole proteinuria questo sistema si può osservare anche nel tratto S2 del tubulo. Il sistema vacuolare-lisosomiale è ricco di sostanze acide dovute alla presenza di una H^+ -ATPasi che è responsabile dell'acidificazione dei vacuoli; ciò spiega la facilità con cui nel tubulo prossimale si accumulano farmaci con carica cationica come la cloroquina, gli antidepressivi e gli aminoglicosidi.

La parte retta del tubulo prossimale è costituita dalla porzione terminale di S2 e dall'intero segmento S3. Le cellule di quest'ultimo segmento sono molto semplici; infatti, mancano le invaginazioni basali della membrana cellulare e i mitocondri sono pochi e distribuiti nel citoplasma; inoltre gli spazi intercellulari sono in numero minore e meno complessi. Ciò spiega la scarsa funzione di riassorbimento di questo tratto del tubulo. Gli stessi microvilli sono più corti e il sistema vacuolare-lisosomiale è meno sviluppato.

La parte retta del tubulo prossimale è coinvolta nel processo di secrezione degli acidi organici e delle basi. Essa rappresenta quella parte del nefrone che è spesso lesa dalle sostanze nefrotossiche, compresi i farmaci e i metalli pesanti.

TRATTO SOTTILE DELL'ANSA DI HENLE

Il passaggio dal tubulo prossimale al tratto sottile dell'ansa di Henle avviene in modo netto ed è il punto di demarcazione tra la parte interna e quella esterna della midollare (vedi Fig. 1.3).

I *nefroni ad ansa corta* che iniziano dai glomeruli superficiali e mediani della corticale hanno un tratto discendente dell'ansa molto corto che si continua con quello ascendente, mentre i *nefroni ad ansa lunga*, che originano dai glomeruli iuxtaglomerulari, presentano una branca discendente molto lunga che arriva sino alla midollare interna e poi si continua con la branca ascendente. Il punto di transizione tra la parte sottile e quella spessa della branca ascendente dell'ansa di Henle costituisce il limite tra la zona esterna e quella interna della midollare esterna (vedi Fig. 1.3).

L'ansa di Henle è costituita da quattro tipi di cellule. Il *tipo I* è localizzato nella branca sottile discendente delle anse corte: le cellule sono molto basse e non hanno villi. Il *tipo II* forma la branca sottile discendente delle anse lunghe nella zona esterna della midollare: le cellule sono più alte e presentano invaginazioni basali che contengono i mitocondri; sono presenti le giunzioni intercellulari e i microvilli presenti sulla superficie apicale sono corti. Il *tipo III* è presente nella branca discendente delle anse lunghe nella zona interna della midollare: le cellule sono basse, con pochi microvilli e invaginazioni della membrana plasmatica. Il *tipo IV* si trova nella branca ascendente dell'ansa: le cellule sono piatte e possiedono pochi organuli nel citoplasma; non esistono microvilli e invaginazioni basali e le giunzioni tra le cellule sono molto sottili.

Le cellule epiteliali di tipo I e II sono molto permeabili all'acqua, mentre la permeabilità al sodio e al cloro è più evidente nel tipo II; la permeabilità all'urea è maggiore nelle cellule di tipo I.

TUBULO DISTALE

Il tubulo distale si compone di tre segmenti: il tratto spesso della branca ascendente dell'ansa di Henle (*pars recta*), la macula densa e il tubulo convoluto distale (*pars convoluta*) (vedi Fig. 1.3).

Il *tratto spesso* è la parte iniziale del tubulo distale che in parte decorre nella midollare e in parte nella corticale. Il passaggio tra il tratto sottile e quello spesso dell'ansa di Henle costituisce la demarcazione tra la parte interna e quella esterna della midollare esterna. La branca ascendente entra successivamente nella corticale e passa vicino al glomerulo, dove nel punto di contatto costituisce la macula densa. Subito dopo, si continua con il tubulo convoluto distale, localizzato esclusivamente nella midollare, che sbocca nel dotto collettore (vedi Fig. 1.3).

Le cellule del tratto spesso della branca ascendente dell'ansa di Henle presentano invaginazioni basali della membrana plasmatica e interdigitazioni con le cellule laterali. I mitocondri, contenuti nelle invaginazioni, sono situati in posizione perpendicolare rispetto alla membrana basale. Sono presenti un apparato di Golgi ben sviluppato, abbondanti quantità di reticolo endoplasmatico, vescicole e lisosomi localizzati nella parte apicale della cellula. Giunzioni intermedie collegano le cellule tra loro. La faccia luminale delle cellule può assumere due aspetti: a superficie ruvida per la presenza di una o due ciglia o a superficie liscia. Quest'ultimo aspetto si osserva prevalentemente nelle cellule tubulari del tratto ascendente dell'ansa di Henle nella zona midollare. Con il passaggio nella zona corticale, aumenta il numero delle cellule con superficie ruvida. Questi due tipi di cellule si distinguono per la loro differente conduttanza al cloro, che è più elevata nelle cellule con superficie liscia. Inoltre, l'assorbimento dell'urea aumenta con l'incremento della superficie delle cellule e, pertanto, è maggiore nella corticale.

Il *tubulo convoluto distale* è il segmento che inizia dopo la macula densa e termina nel tubulo collettore. Le cellule sono analoghe a quelle del tratto spesso della branca ascendente dell'ansa di Henle. Esse sono alte, con aspetto cuboidale e contengono numerosi mitocondri. Il nucleo occupa la posizione centrale della cellula; queste cellule non hanno l'orletto a spazzola e non presentano l'apparato endocitico; si osservano solo numerose piccole proiezioni del citoplasma sulla superficie luminale della cellula con una o due ciglia. Nella parte basale della cellula vi sono le invaginazioni contenenti mitocondri, situati in special modo nelle parti laterali della cellula e in posizione perpendicolare alla membrana basale. Tra queste cellule vi sono il complesso di giunzione "zonula occludente" e quello intermedio "zonula aderente"; la loro presenza spiega il potenziale passaggio di acqua e soluti nel segmento del tubulo distale. Infatti, si osservano nel citoplasma lisosomi, vescicole, reticolo endoplasmatico e un apparato di Golgi ben sviluppato.

SEGMENTO DI CONNESSIONE

Il segmento di connessione corrisponde a quel tratto di tubulo che collega il tubulo convoluto distale con il dotto collettore. Questo segmento ha un diverso percorso a seconda della sede del glomerulo; pertanto, per i glomeruli localizzati nell'area superficiale della corticale il segmento di connessione è molto corto e segue il decorso del dotto collettore, mentre per i glomeruli della zona mediana e iuxtaglomerulare, invece, esso ha un percorso ad arco che sale verso la corticale superficiale e sbocca nel dotto collettore.

Le cellule di questo segmento presentano una graduale modifica di forma e struttura a partire dall'inizio, dove ricalcano l'aspetto del tubulo convoluto distale, fino al termine, dove le cellule sono analoghe a quelle del dotto collettore.

Questo segmento di connessione svolge un ruolo importante nella secrezione del potassio sotto l'azione degli ormoni mineralcorticoidi (aldosterone).

DOTTO COLLETTORE

Il dotto collettore si estende dalla corticale alla midollare sino al collo della papilla. Si compone di tre segmenti: il *tratto corticale*, quello *midollare esterno* e, infine, il tratto *midollare interno* (vedi Fig. 1.3) che si continua con il dotto collettore papillare (dotto di Bellini) che sbocca sull'apice della papilla formando l'area cribrosa. Nel dotto collettore vi sono *due tipi di cellule*: le principali, che sono *chiare*, e le cellule interposte *scure*.

Le prime sono più numerose, mentre le altre scompaiono nel tratto midollare. Nel tratto corticale si distinguono due parti: quella iniziale e quella della midollare radiale. Nel primo tratto le cellule sono più alte e sono prevalentemente cellule principali chiare; esse hanno un sottile citoplasma, pochi organelli e scarsi mitocondri. Le poche cellule interposte presentano un citoplasma denso che conferisce loro l'aspetto scuro; vi sono molti mitocondri e un apparato di Golgi ben sviluppato. Queste cellule contengono alti livelli di anidrasi carbonica; pertanto, esse sono deputate all'acidificazione dell'urina nel dotto collettore.

Il dotto collettore, nel tratto midollare esterno, è costituito anch'esso da cellule principali e interposte; queste ultime rappresentano un terzo delle cellule. La struttura delle cellule principali è analoga a quella del segmento precedente che decorre nella corticale; esse possiedono un'attività $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$ che interviene nel riassorbimento del sodio.

Nel tratto midollare esterno il dotto collettore si fonde con altri e, nel progredire verso la papilla, aumenta di calibro sino a continuarsi nel dotto di Bellini, che ha un epitelio alto con aspetto a colonna. Anche in questo tratto del dotto collettore vi sono cellule principali e interposte, queste ultime in bassa percentuale (10%). La funzione di questo tratto è quella di riassorbire sodio, cloro, potassio, acqua e urea; le ultime due sostanze sono riassorbite nella parte terminale del dotto collettore.

Interstizio

L'interstizio renale è costituito da *cellule interstiziali* e *matrice extracellulare* formata da glicosaminoglicani solfati e non solfati; è poco rappresentato nella corticale, costituendo il 10-15% di tutto il tessuto renale, mentre aumenta gradualmente, sino al 30-40%, dalla midollare esterna a quella interna.

L'interstizio corticale si divide in due spazi; uno spazio più ampio localizzato tra due o più tubuli adiacenti e uno più stretto situato tra la membrana basale del tubulo e il capillare peritubulare.

Nell'*interstizio della corteccia* vi sono due tipi di cellule: le cellule corticali interstiziali di tipo I, che somigliano ai fibroblasti, e le cellule di tipo II simili alle cellule linfatiche mononucleate. Le prime, con aspetto stellato e nucleo irregolare, sono situate tra le membrane basali dei tubuli e i capillari peritubulari, mentre le seconde sono rotondeggianti e hanno un citoplasma povero di organelli. Le cellule di tipo I secernono collagene e hanno capacità fagocitante, mentre quelle di tipo II sono di probabile origine ematica perché somigliano ai linfociti.

L'interstizio contiene un materiale a bassa densità con presenza di collagene di tipo I e III e fibronectina.

Nell'*interstizio della midollare* vi sono tre tipi di cellule.

Il tipo I, analogo a quello riscontrato nella corticale, ma ricco di gocce di lipidi, è presente particolarmente nella midollare interna. Il citoplasma presenta lunghe propaggini che conferiscono alle cellule l'aspetto di una stella; queste cellule sono spesso situate tra le branche delle anse di Henle e i *vasa recta*, formando ponti di collegamento. Come osservato nelle colture *in vitro*, queste cellule producono prostaglandine, in particolare PGE_2 , sotto l'azione dell'angiotensina a cui le cellule sono sensibili perché presentano sulla superficie alcuni recettori specifici. Infine, queste cellule produrrebbero glicosaminoglicani che sono presenti nella matrice dell'interstizio.

Il tipo II simil-linfocitario, come quello della corticale, è presente maggiormente nella midollare esterna ma è povero di lipidi ed è ricco di lisosomi; probabilmente ha una funzione fagocitaria.

Il tipo III è un pericita presente particolarmente nella midollare esterna vicino ai *vasa recta* discendenti.

Vascolarizzazione renale

I reni sono organi molto vascolarizzati se si tiene presente che attraverso questi organi passa 1 litro di sangue al minuto; questa abbondante vascolarizzazione serve per la formazione dell'urina (1 ml/min). Oggi le tecniche moderne hanno dimostrato che la circolazione sanguigna a livello renale non è unica, ma si compone di *tre microcircoli* localizzati a livello *glomerulare*, *cortico-peritubulare* e *midollare*.

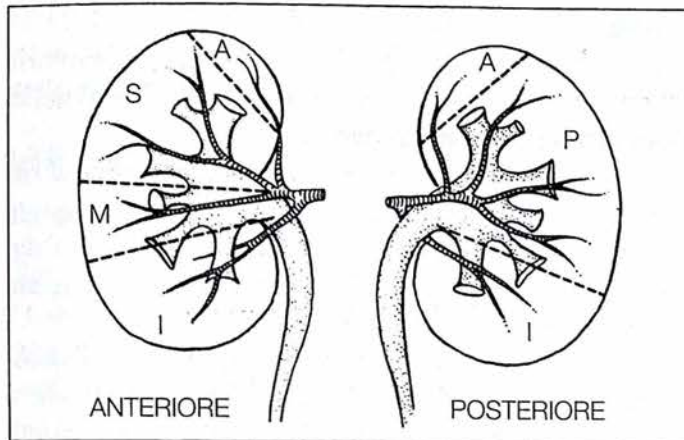


Figura 1.8 Rappresentazione schematica dei reni e dell'albero di vascolarizzazione. La parte anteriore del rene si divide in 4 aree: apicale (A), superiore (S), media (M) e inferiore (I). La parte posteriore si divide in 3 aree: apicale (A), posteriore (P) e inferiore (I).

CIRCOLAZIONE MAGGIORE

I tre microcircoli provengono dall'unica arteria renale, che prima di entrare nel parenchima dell'organo, si divide in **due rami** (Fig. 1.8): quello **anteriore** si suddivide nelle quattro arterie segmentarie deputate a vascolarizzare l'apice, la parte superiore, media e inferiore del rene; quello **posteriore** irrorà il restante parenchima, che si divide in tre aree: apicale, posteriore e inferiore. Queste arterie segmentarie sono terminali perché non si anastomizzano tra loro; pertanto, un'ostruzione causa ischemia nella rispettiva area di irrorazione.

STRUTTURA E FUNZIONE DELLA VASCOLARIZZAZIONE RENALE

Ogni arteria renale (che parte dall'aorta addominale) è singola, benché talvolta vi siano arterie accessorie. I reni ricevono arterie aberranti dalle arterie mesenterica superiore, surrenale, testicolare e ovarica e arterie accessorie dall'aorta addominale o dalla parte iniziale dell'arteria renale.

All'interno del seno renale da ogni arteria segmentaria originano le **arterie interlobari** che decorrono attraverso le colonne di Bertin situate ai lati delle piramidi e da ognuna di esse origina l'**arteria arcuata** che decorre tra la corticale e la midollare esterna in senso parallelo alla superficie del rene. Dalle arterie arcuate prendono origine le **arterie interlobulari**, che decorrono in senso perpendicolare alle arterie arcuate dal confine cortico-midollare alla superficie del rene. Le **arteriole afferenti** dei glomeruli originano dai piccoli rami delle arterie interlobari.

Dopo avere costituito la **matassa glomerulare**, il circolo arterioso si continua con l'**arteriola efferente** che sbocca nel circolo venoso peritubulare. Questo circolo si continua nelle **vene superficiali** che decorrono dapprima parallelamente alla superficie renale e dopo perpendicolarmente, formando così le **vene interlobulari** che sono vicine alle rispettive arterie. Dalla confluenza delle **vene interlobari** e **arcuate** ha origine la **vena renale** che sbocca nella vena cava inferiore.

Le vene dell'ilo renale non hanno un'organizzazione segmentaria come il circolo arterioso, che è privo di anastomosi; pertanto l'ostruzione di una di esse permette la deviazione del sangue.

MICROCIRCOLO GLOMERULARE

Il microcircolo glomerulare è limitato esclusivamente alle matasse glomerulari con le loro arteriole afferenti ed efferenti. L'aspetto del microcircolo cambia nelle diverse condizioni fisiologiche e patologiche; in particolar modo, il **diametro di ogni ansa glomerulare si modifica a seconda della pressione sanguigna e dello stato anatomico delle altre anse**. In queste variazioni svolge un ruolo importante il **mesangio**, che è costituito da cellule aventi rapporti stretti con i capillari glomerulari. Queste cellule hanno proprietà contrattili perché possiedono sulla loro superficie recettori specifici per l'**angiotensina II**; pertanto esse possono modificare il calibro delle anse e il flusso ematico. Infatti, molti ormoni e sostanze vasoattive sono in grado di alterare il coefficiente di ultrafiltrazione glomerulare mediante la contrazione o il rilasciamento delle cellule mesangiali che regolano il flusso ematico del microcircolo glomerulare.

MICROCIRCOLO CORTICALE POSTGLOMERULARE

Questo microcircolo prende origine dall'arteriola efferente e da quella peritubulare. Esso varia nella sua configurazione nelle diverse zone della corteccia e ciò comporta differenze fisiologiche. Oggi si ammette che esistano almeno *tre differenti circolazioni nella corticale*.

Nella zona sottocapsulare le arteriole efferenti costituiscono una *rete capillare che regge il tubulo convoluto prossimale*. Questa rete è importante nel processo di riassorbimento dell'acqua e degli elettroliti in corrispondenza del tubulo prossimale. Le arteriole efferenti che originano dai glomeruli iuxtamidollari danno luogo a una *rete capillare nella midollare esterna*, che si estende lungo le branche delle anse formando i *vasa recta* che percorrono la midollare interna.

Questa microcircolazione è molto importante nel processo di concentrazione dell'urina. Esistono alcune differenze di calibro tra le arteriole efferenti che originano dai glomeruli superficiali e mediani rispetto a quelle iuxtaglomerulari; queste ultime hanno un diametro maggiore e una parete muscolare più spessa.

Accanto a queste due reti capillari che si sviluppano in senso verticale, vi è una *terza rete* in senso orizzontale che è situata tra le arterie interlobari. Il vecchio concetto che la rete proveniente dall'arteria efferente del singolo glomerulo vascolarizzasse il corrispettivo tubulo è stato superato dalla constatazione che la rete capillare è costituita da rami provenienti da arteriole efferenti di diversi glomeruli.

La parete dei capillari peritubulari è costituita da un endotelio fenestrato e ogni finestra è coperta da un sottile diaframma che presenta sulla superficie cariche negative. L'endotelio poggia su una membrana basale che possiede siti anionici. Nei capillari peritubulari si osservano una caduta della pressione idrostatica rispetto a quella presente nei glomeruli e un incremento della pressione oncotica. Ciò causa il passaggio di acqua e soluti dal lume dei tubuli, dove fluisce l'ultrafiltrato, a quello dei capillari peritubulari. La presenza dei siti anionici a livello dell'endotelio riduce il passaggio di macromolecole della stessa carica nel circolo ematico.

MICROCIRCOLO MIDOLLARE

Il sangue che irrorla la midollare deriva dalle arteriole efferenti dei glomeruli iuxtamidollari. Essi scendono dalla corticale nella zona esterna della midollare, dove danno luogo ai *vasa recta*, i quali hanno un decorso discendente verso l'area interna della midollare, dove arrivano i rami ascendenti dei *vasa recta*. Questa confluenza di rami capillari forma il microcircolo midollare. La struttura della parete di questi capillari è analoga a quella degli altri microcircoli. Il ruolo del microcircolo midollare è quello di partecipare alla concentrazione dell'urina; inoltre, esso supplisce alle necessità metaboliche del tessuto renale circostante.

Circolo linfatico

Il liquido interstiziale drena nel rene da due diversi circoli: uno superficiale sottocapsulare e l'altro profondo (interlobulare e arcuato) che giunge all'ilo renale.

Il *circolo superficiale* sottocapsulare è costituito da vasi linfatici che si formano in vicinanza della capsula renale e si continuano con canali linfatici comunicanti che scorrono lungo le arterie interlobulari sotto la capsula. Questi canali hanno la funzione di collegare il circolo linfatico sottocapsulare con quello profondo, che ha lo stesso percorso di circoli (arterioso e venoso). Il *circolo profondo* inizia con i capillari linfatici, a livello corticale medio in vicinanza delle arterie interlobulari, che successivamente confluiscono nei vasi linfatici arcuati situati a livello della giunzione cortico-midollare. Questi ultimi sboccano nei linfatici interlobari e successivamente nei vasi ilari.

Innervazione del rene

L'innervazione del rene deriva dal plesso celiaco, con altre terminazioni nervose provenienti dal nervo splanchnico, dal plesso mesenterico e da quello ipogastrico superiore. Il decorso è analogo al circolo arterioso, venoso e linfatico. Un'estensione dell'innervazione si porta a livello del polo

vascolare del glomerulo nella parete dell'arteriola afferente, nell'apparato iuxtaglomerulare e nei tubuli prossimali e distali. Fibre adrenergiche innervano anche la muscolatura liscia della parete delle arteriole efferenti, interlobulari e arcuate.

VIE URINARIE

Anatomia macroscopica

CALICI E PELVI RENALE

I calici renali, che sono strutture di forma cilindrica, vengono suddivisi in calici maggiori e minori (Fig. 1.9, DVD). I **calici minori**, in numero di 8-12, si inseriscono con un'estremità alla base delle papille renali, mentre con l'altra si uniscono tra loro per formare i **calici maggiori** in numero di 2 o 3. Questi, di lunghezza variabile, distinti in superiore, medio e inferiore, confluiscono tra loro per formare la **pelvi renale**, che è una cavità grossolanamente a forma d'imbuto schiacciato in senso anteroposteriore (vedi Fig. 1.9, DVD). Tuttavia, si possono osservare notevoli variazioni di forma e dimensioni, potendo la pelvi assumere un aspetto ampollare o ramificato, con numerose forme intermedie, a seconda del maggiore o minore sviluppo in lunghezza dei calici.

Nella sua porzione più prossimale la pelvi è intrarenale, mentre in quella più distale è extrarenale; essa ha rapporti posteriormente con i muscoli psoas e quadrato dei lombi e anteriormente con il peduncolo vascolare renale. Inoltre, la pelvi renale è in rapporto a destra con il duodeno e a sinistra con la flessura duodeno-digiunale. Nella porzione inferomediale la pelvi si continua nell'uretere.

URETERE

L'uretere, di forma grossolanamente tubulare, inizia a livello della pelvi renale e termina in corrispondenza della vescica (vedi Fig. 1.1). Ha una lunghezza variabile che si aggira intorno ai 25-30 cm a seconda dell'altezza dell'individuo. Ha un decorso lievemente curvo in modo tale da descrivere una "S" in senso anteroposteriore. Presenta **tre zone di restringimento** lungo il suo decorso: a livello della **giunzione pielo-ureterale**, a livello dei **vasi iliaci** e nella **porzione intravesicale**. Immediatamente al di sotto del peritoneo è in rapporto, nella sua porzione addominale: posteriormente con il muscolo psoas e il nervo genito-femorale; medialmente, a destra con la vena cava inferiore e a sinistra con i vasi spermatici interni; in avanti, a destra con la porzione discendente del duodeno e a sinistra con la flessura duodeno-digiunale. È incrociato ad angolo acuto dai vasi spermatici od ovarici. Dopo essere passato a cavallo dei vasi iliaci, l'uretere entra nella piccola pelvi, decorrendo sulla parete laterale di questa al davanti dei vasi ipogastrici e dei loro rami viscerali. Raggiunto il pavimento pelvico, l'uretere devia medialmente fino a raggiungere la base della vescica. Nell'uomo l'uretere, poco prima di penetrare nella vescica, è incrociato al davanti dai vasi deferenti. Nella donna l'uretere decorre sulla parete laterale della piccola pelvi, al di dietro dell'ovaio lungo il suo margine libero; quindi, raggiunto il pavimento pelvico, penetra alla base del legamento largo decorrendo lungo la pagina posteriore di questo. Quindi, prima di penetrare nella vescica, a circa 2 cm dalla cervice uterina, l'uretere incrocia dal di sotto l'arteria uterina.

Vascolarizzazione e innervazione

I calici, la pelvi renale e l'uretere prossimale sono vascolarizzati da piccoli vasi che hanno origine dalle **arterie renali**. Il terzo medio dell'uretere è vascolarizzato dai rami arteriosi provenienti dall'**arteria spermatica** nell'uomo e **ovarica** nella donna. Il terzo inferiore dell'uretere è irrorato dai rami delle **arterie iliaca comune, ipogastrica e vescicale**. Le vene presentano una disposizione analoga a quella delle arterie.

I **vasi linfatici** dei calici, della pelvi e dell'uretere prossimale drenano nei linfonodi lombari. I linfatici del terzo medio dell'uretere drenano nei linfonodi ipogastrici e iliaci comuni, mentre i linfatici dell'uretere inferiore drenano nei linfonodi ipogastrici e vescicali. L'**innervazione** è costituita dai nervi simpatici e parasimpatici che provengono dai plessi renale, spermatico e vescicale, a seconda del segmento urinario preso in esame.

VESCICA

La vescica è un organo muscolare cavo che funge da serbatoio per le urine. La sua capacità nell'adulto è di circa 350-400 cm³. Quando è vuota, la vescica è posta al di dietro della sinfisi pubica, mentre in stato di ripienezza si solleva al di sopra della sinfisi pubica e può essere palpata in sede ipogastrica. Si distinguono un **fondo vescicale** che costituisce la porzione supero-posteriore dell'organo, un **apice** costituito dalla porzione antero-superiore e, infine, un **corpo vescicale** che costituisce la porzione inferiore. All'interno della vescica si distingue un orifizio uretrale, che costituisce la regione del collo della vescica; subito dietro questo orifizio, posti alle estremità di una cresta muscolare trasversale (**barra intertrigonale**), si trovano gli orifizi dei meati ureterali. Queste tre strutture delimitano una regione triangolare ad apice anteriore, situata alla base della vescica, che prende il nome di **trigono vescicale**.

Nell'**uomo** la vescica è in rapporto posteriormente con le vescicole seminali, i vasi deferenti, gli ureteri e il retto. Nella **donna** l'utero si interpone tra la vescica e il retto. Il fondo della vescica e la porzione posteriore del corpo sono rivestiti dal peritoneo e, per mezzo di questo, sono in rapporto con l'intestino tenue e il sigma. In avanti la vescica è in rapporto con la faccia posteriore della sinfisi pubica e, quando è piena, con la parete addominale anteriore.

Vascularizzazione

La vescica è irrorata dalle **arterie vescicali superiori**, che provengono direttamente dall'arteria ipogastrica o dalla porzione prossimale dell'arteria ombelicale, e dalle **arterie vescicali medie** che derivano più frequentemente dall'arteria ombelicale o dall'arteria otturatoria. Rami arteriosi, definiti **arterie vescicali inferiori**, che irrorano la base della vescica, derivano dall'arteria prostatica (o vaginale), che è un ramo dell'arteria pudenda interna. Dalle arterie vescicali inferiori parte un ramo per la porzione terminale dell'uretere, l'arteria ureterale inferiore.

La vescica è circondata da un ricco plesso venoso (**plesso vescicale o pudendo**) che drena nelle vene ipogastriche. Esistono numerose comunicazioni venose con le vene della parete della pelvi, con la vena dorsale del pene (o del clitoride) e le vene del perineo.

I **linfatici** della porzione posteriore della vescica drenano nei linfonodi della catena ipogastrica, mentre i linfatici della porzione anteriore della vescica drenano negli iliaci esterni. I linfonodi iliaci comuni costituiscono le stazioni linfatiche secondarie.

Innervazione

L'innervazione motoria della vescica fa parte del sistema nervoso autonomo parasimpatico (vedi Fig. 2.5). I motoneuroni responsabili della **contrazione del detrusore** si trovano nelle colonne medio-laterali del midollo spinale a livello di **S3-S4**.

Le fibre nervose parasimpatiche raggiungono la vescica attraverso i nervi sacrali e i nervi pelvici. La porzione trigonale della vescica, insieme alle vescicole seminali e ai vasi deferenti, riceve fibre simpatiche provenienti da **T11-L2**. Queste fibre sono coinvolte nel **riflesso dell'eiaculazione**, durante il quale si verificano la chiusura del collo della vescica e la peristalsi delle vescicole seminali e del dotto deferente. Le fibre sensitive provenienti dalla vescica decorrono nei nervi pelvici fino al midollo spinale. Le fibre provenienti dalla regione del collo vescicale, dalle vescicole seminali e dal dotto deferente raggiungono, attraverso il simpatico toraco-addominale, il midollo spinale a livello di **T11-L2**.

Anatomia microscopica

Tutti i segmenti delle vie urinarie sono organizzati in tonache sovrapposte che, partendo dal lume verso la periferia dell'organo, sono suddivise in: **tonaca mucosa**, **tonaca sottomucosa**, **tonaca muscolare** e **tonaca avventizia**.

La **tonaca mucosa** è costituita da un epitelio di rivestimento e da una lamina propria. L'epitelio di rivestimento è un epitelio di transizione, caratterizzato dalla capacità di adattarsi a diverse superfici a seconda della

diversa distensione a cui possono andare incontro le vie urinarie, nonché dall'impermeabilità al passaggio delle urine. Si tratta di un epitelio pluristratificato in cui si distinguono, passando dalla tonaca propria verso il lume, una fila di cellule basali seguita da una serie di strati intermedi di cellule a clava e una fila terminale di cellule a ombrello. La plasticità dell'epitelio di transizione dipende dalle cellule claviformi, poiché esse possono modificare la forma e l'assetto reciproco in base al grado di distensione dell'organo. L'impermeabilità deriva dalle cellule a ombrello, che sono connesse tra loro da giunzioni serrate.

La **pelvi** e i **calici renali** sono costituiti da una tonaca mucosa che, a livello della giunzione con le papille renali, si riflette a rivestire queste ultime fino a raccordarsi con l'epitelio cilindrico dei dotti collettori. La tonaca propria è costituita da tessuto connettivo lasso ricco di fibre elastiche. Insensibilmente la tonaca propria passa nella tonaca sottomucosa, a eccezione della superficie delle papille renali che ne sono sprovviste. Segue una tonaca fibromuscolare costituita da fascetti di connettivo denso inframmezzati da fasci di fibrocellule muscolari lisce, che si organizzano in uno strato plessiforme più abbondante a livello della pelvi. La tonaca avventizia, infine, costituita da tessuto connettivo fibroso, si continua con la capsula fibrosa del rene.

Nell'**uretere** la tonaca fibromuscolare si dispone in due strati: uno interno longitudinale e uno esterno circolare. Nel terzo inferiore dell'uretere si aggiunge un terzo strato più esterno longitudinale.

La tonaca muscolare della **vescica** (o detrusore) è costituita da fascetti di fibrocellule muscolari lisce che, in vicinanza dello sfintere uretrale interno, si dispongono in tre strati muscolari: interno longitudinale, intermedio circolare ed esterno longitudinale. Queste strutture muscolari sono immerse in uno stroma connettivale ricco di fibre elastiche. All'esterno della tonaca muscolare vi è la tonaca sierosa costituita da connettivo lasso e, nella porzione supero-posteriore della vescica, da peritoneo.

APPARATO GENITALE

Anatomia macroscopica

PROSTATA

La prostata è una ghiandola localizzata al di sotto della vescica, costituita da una **componente fibromuscolare** e da una **componente ghiandolare** (Fig. 1.10). Pesa circa 20 g e contiene un segmento di uretra della lunghezza di 3 cm in diretta comunicazione con il collo della vescica. È perforata posteriormente dai dotti eiaculatori che si aprono a lato del **veru montanum** nell'uretra prostatica. Secondo la classificazione di McNeal, la prostata si può suddividere in cinque zone: centrale, transizionale, periferica, anteriore e sfinterica preprostatica. La prostata è in rapporto in avanti con la sinfisi pubica. Sulla sua superficie postero-inferiore sono posti i vasi deferenti e le vescicole seminali. Posteriormente è separata dal retto mediante la fascia di Denonvilliers, costituita da rudimenti di un foglietto sieroso dello scavo di Douglas che si estendeva fino al diaframma urogenitale.

La prostata è rivestita da una **capsula fibromuscolare**. Le fibrocellule muscolari lisce della capsula prostatica sono orientate circolarmente a costituire lo sfintere liscio dell'uretra. La prostata è formata da circa 30 ghiandole immerse in uno stroma costituito da connettivo, fibre elastiche e fibrocellule muscolari lisce. I dotti escretori di queste ghiandole sboccano sul pavimento dell'uretra prostatica.

Vascolarizzazione

La prostata è irrorata da vasi che derivano dalle **arterie vescicali inferiori, pudende interne ed emorroidarie medie**. Le vene drenano nel plesso venoso periprostatico, a sua volta in comunicazione con la vena dorsale profonda del pene e le vene ipogastriche. I linfatici della prostata drenano nei linfonodi ipogastrici, iliaci esterni e sacrali.

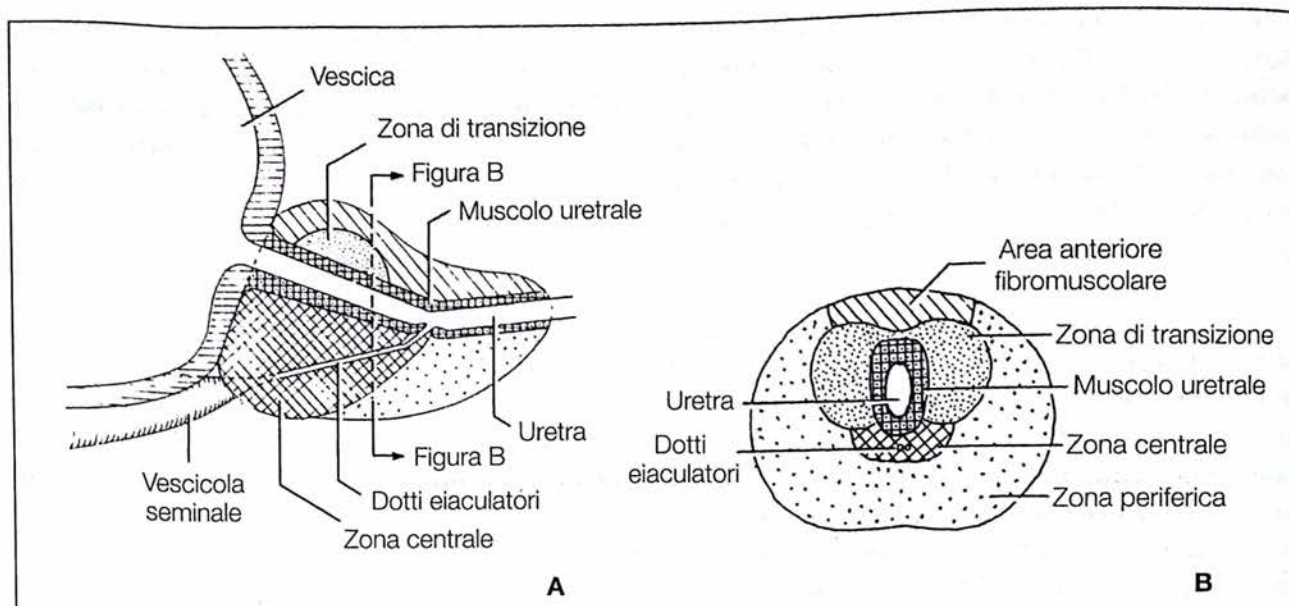


Figura 1.10 Rappresentazione schematica della prostata secondo McNeal. (A) Sezione sagittale. (B) Sezione trasversa.

VESCICOLE SEMINALI

Le vescicole seminali sono organelli pari posti al di sopra della prostata sotto la base della vescica. Sono lunghe circa 5-6 cm. Ciascuna vescichetta seminale si congiunge ad angolo acuto con il corrispondente dotto deferente a formare i **dotti eiaculatori**. Gli ureteri sono posti medialmente alle vescicole seminali nel loro decorso prevescicale. Istologicamente le vescicole seminali sono costituite da una capsula fibromuscolare su cui riposa una tonaca mucosa, sollevata in pieghe di diverso ordine e costituita da un epitelio di tipo pseudostratificato.

La **vascolarizzazione** delle vescicole seminali è simile a quella della prostata.

FUNICOLO SPERMATICO

Il funicolo spermatico si costituisce a livello dell'orifizio inguinale interno per la congiunzione dei **vasi spermatici**, provenienti dal retroperitoneo della regione lombare, con il dotto deferente. Il funicolo spermatico si estende dall'orifizio inguinale interno fino al testicolo, decorrendo all'interno del canale inguinale dove le vene spermatiche si anastomizzano tra loro a formare il plesso pampiniforme. Tutte queste strutture sono accompagnate da vasi linfatici, nervi e fibre del muscolo cremastere e sono avvolte in una fascia sottile.

TESTICOLO

Il testicolo è un organo ovoidale che misura mediamente $4 \times 3 \times 2,5$ cm. È coperto da una fascia fibrosa molto resistente chiamata **tunica albuginea**, che posteriormente si invagina a formare il mediastino del testicolo. Da questa zona si dipartono i setti fibrosi che dividono il parenchima testicolare in circa 250 lobuli. Ogni **lobulo** contiene da 1 a 4 tubuli seminiferi, ciascuno dei quali è lungo circa 60 cm. Questi tubuli a decorso estremamente convoluto convergono verso il mediastino del testicolo dove si connettono con i dotti efferenti, a loro volta in comunicazione con l'epididimo. Ciascun **tubulo seminifero** è costituito da una membrana basale su cui poggiano due tipi di cellule seminifere: le **cellule di Sertoli** e le **cellule spermatogenetiche**. Nello stroma tra i tubuli seminiferi si trovano le **cellule interstiziali di Leydig**. Il testicolo è ricoperto anteriormente e lateralmente dalla tunica vaginale che, poi, si riflette sullo scroto a rivestirne la superficie interna in modo da circoscrivere una cavità sierosa detta cavità vaginale. Sul polo superiore del testicolo si trova un corpuscolo pedunculato detto **appendice del testicolo** (o di Morgagni).

L'**epididimo** è un organello allungato incurvato su se stesso in avanti e posto superiormente e posteriormente rispetto al testicolo. Si distinguono tre porzioni: la testa, in rapporto con il polo superiore del testicolo; il corpo; la coda che è in diretta comunicazione con il dotto deferente. L'epididimo è costituito da un dotto estremamente convoluto che permette la maturazione degli spermatozoi e il loro passaggio dai dotti efferenti del testicolo al dotto deferente.

Vascularizzazione

I testicoli sono irrorati dalle **arterie spermatiche interne** che hanno origine dall'aorta poco al di sotto delle arterie renali. Queste decorrono nel funicolo spermatico fino al testicolo e si anastomizzano con le arterie vescicolo-deferenziali che derivano dall'arteria ipogastrica. Le vene del testicolo formano un plesso (**plesso pampiniforme**) che, a livello dell'anello inguinale interno, costituisce le vene spermatiche. La vena spermatica destra drena nella vena cava inferiore, mentre la vena spermatica sinistra confluisce nella vena renale sinistra. I **linfatici** del testicolo drenano nei linfonodi retroperitoneali a livello dell'ilo renale.

SCROTO

Lo scroto è un sacco diviso in due parti da un setto sagittale che contiene i testicoli con gli annessi. È costituito da foglietti in parte connettivali e in parte muscolari (**muscolo dartos**); per mezzo del rilassamento e della contrazione delle sue fibre contribuisce a regolare la temperatura del testicolo e dell'epididimo.

Vascularizzazione

Le **arterie** dello scroto derivano dalle arterie femorale, pudenda interna ed epigastrica inferiore. Le **vene** dello scroto drenano nelle vene femorali, pudende interne ed epigastriche inferiori. I **linfatici** drenano nei linfonodi inguinali superficiali e subinguinali.

URETRA MASCHILE

L'uretra maschile, lunga circa 18 cm, è suddivisibile in tre porzioni: prostatica, membranosa e cavernosa.

Nella **porzione prostatica**, lunga circa 3 cm, l'uretra presenta internamente, sulla sua superficie posteriore, il **veru montanum**, ovvero un rilievo di forma ellissoidale al cui apice si trova una cavità a fondo cieco, detta utricolo prostatico, di derivazione mülleriana. A lato dell'utricolo prostatico sboccano i dotti eiaculatori, mentre nel solco uretrale a lato del **veru montanum** sboccano i dotti delle ghiandole prostatiche.

La **porzione membranosa**, lunga circa 1,5 cm, attraversa il diaframma urogenitale.

Infine l'**uretra cavernosa**, la porzione più lunga, è circondata dal corpo spongioso dell'uretra a guisa di manicotto. Nell'ultimo tratto il canale uretrale si dilata a formare la fossa navicolare e termina nell'orifizio uretrale esterno all'apice del glande.

L'uretra è costituita da una tonaca mucosa e da una tonaca muscolare nel tratto prostatico e membranoso e da tessuto cavernoso nell'ultimo tratto. È rivestita da epitelio di transizione fino a livello del glande, dove l'epitelio di transizione è sostituito da epitelio squamoso. La parete uretrale è ricca di **ghiandole uretrali** (di Littre), distinte a seconda della sede in ghiandole intramucose, più numerose nella porzione cavernosa dell'uretra, e in ghiandole extramucose, più numerose nella porzione membranosa dell'uretra. La tonaca muscolare dell'uretra si dispone in due strati: uno interno longitudinale e uno esterno circolare. Questa tonaca muscolare va a dividere la zona centrale dalle zone di transizione e periferica della prostata. Al di sotto di questa ghiandola è situato lo sfintere striato dell'uretra che si estende dalla porzione distale della prostata nel diaframma urogenitale. Questo sfintere è innervato da fibre nervose somatiche che decorrono nei nervi pudendi e traggono origine da motoneuroni situati nelle corna anteriori del midollo spinale a livello di S2 e, in minor misura, di S3. Nello spessore del diaframma urogenitale si trovano le **ghiandole bulbouretrali** (di Cowper), il cui dotto escretore sbocca nel bulbo dell'uretra.

PENE

Il pene è lungo 16-20 cm. Esso è composto da due *corpi cavernosi* e un *corpo spongioso*, che contiene l'uretra. Ogni corpo è contenuto in una fascia fibrosa detta tunica albuginea. Tutti e tre i corpi sono poi circondati dalla spessa *fascia fibrosa di Buck*. Superficialmente alla fascia di Buck vi è la *fascia di Colles*, costituita da connettivo lasso, che continua con la fascia di Scarpa della parete addominale e si estende distalmente fino alla base del glande. La porzione prossimale dei corpi cavernosi è attaccata alle tuberosità ischiatiche ed è rivestita dai muscoli ischiocavernosi. Il corpo spongioso dell'uretra è posto in una depressione tra le superfici ventrali dei corpi cavernosi e si attacca prossimalmente alla superficie inferiore del diaframma urogenitale. In quest'ultimo tratto il corpo spongioso è ricoperto dal muscolo bulbospongioso.

Vascolarizzazione

La vascolarizzazione del pene e dell'uretra deriva dai vasi che hanno origine dall'*arteria pudenda interna*, ramo terminale dell'arteria ipogastrica. Ciascuna arteria pudenda interna si suddivide in un'arteria profonda del pene (o arteria cavernosa), in un'arteria dorsale del pene e in un'arteria bulbouretrale. Le vene più importanti del pene sono le *vene dorsali superficiali*, che decorrono all'esterno della fascia di Buck, e le *vene dorsali profonde* che, insieme all'arteria dorsale del pene, decorrono al di sotto della fascia di Buck. Queste vene si connettono con il plesso pudendo e tramite questo con le vene ipogastriche. I *linfatici* della cute che riveste il pene drenano nei linfonodi inguinali superficiali e subinguinali. I linfatici dell'uretra drenano nei linfonodi ipogastrici e poi in quelli iliaci comuni. I linfatici del glande drenano, invece, nei linfonodi subinguinali e iliaci esterni.

URETRA FEMMINILE

L'uretra femminile è lunga circa 4 cm. È posta sotto la sinfisi pubica subito al davanti della vagina. La porzione prossimale dell'uretra è rivestita da epitelio di transizione, mentre quella più distale è rivestita da epitelio pavimentoso stratificato. La tonaca propria, costituita da connettivo denso ricco di fibre elastiche, accoglie numerose ghiandole periuretrali (circa 30), le più grandi delle quali prendono il nome di *ghiandole di Skene*, che si aprono tramite un condotto parauretrale appena all'interno del meato uretrale esterno. La tonaca sottomucosa è costituita da connettivo lasso e da un ricco plesso venoso. L'uretra femminile è irrorata da rami dell'arteria vaginale, dell'arteria pudenda interna e delle arterie vescicali. Le vene drenano nelle vene pudende interne. I linfatici drenano nei linfonodi inguinali, subinguinali e ipogastrici.

ANATOMIA DELL'APPARATO UROGENITALE IN CIFRE

- Reni: numero 2
- Peso:
 - uomo: 125-170 g
 - donna: 115-155 g
- Diametro longitudinale: 11-12 cm
- Diametro trasversale: 5-7 cm
- Spessore: 2,5-3 cm
- Proporzione:
 - corticale: 61%
 - midollare: 27%
 - pelvi: 12%
- Glomerulo: diametro 200 μm
- Superficie di filtrazione: 0,136 mm^2 per ogni glomerulo
- Poro endoteliale: diametro 70-100 nm
- Poro epiteliale: diametro 25-60 nm
- Spessore membrana basale:
 - uomo: 373 nm
 - donna: 326 nm
- Nefroni: 700 000-1 200 000 per ogni rene (media 990 000)
- Tubulo prossimale:
 - lunghezza: 14 mm
 - diametro: 40 μm
- Tubulo collettore: riceve mediamente 11 nefroni
- Dotto collettore: drena 2816 nefroni
- Dotti di Bellini: 44 per ogni papilla
- Papille: 8 per rene
- Piramidi: 8-18
- Calici:
 - minori: 8-12
 - maggiori: 2-3
- Pelvi: unica per ogni rene, a forma di imbuto
- Uretere: lunghezza 25-30 cm
- Vescica: capacità 350-400 cm^3
- Prostata: peso 20 g, formata da circa 30 ghiandole
- Vescichette seminali: 2, lunghe 5-6 cm
- Testicoli: 2, dimensioni 4 $\times$ 3 $\times$ 2,5 cm
 - parenchima testicolare diviso in 250 lobuli
 - ogni lobulo contiene 1-4 tubuli seminiferi
- Lunghezza del tubulo seminifero: 60 cm
- Uretra:
 - maschile: 18 cm
 - femminile 4 cm
- Pene: lunghezza: 16-20 cm

CENNI DI FISIOLOGIA DELL'APPARATO UROGENITALE

C. Manno, P. Ditunno

INTRODUZIONE

Il rene, tramite la sua funzione escretoria ed endocrina, interviene nella regolazione del volume e della composizione dei liquidi corporei; un'alterazione delle sue funzioni fisiologiche comporta l'insorgenza di squilibri idroelettrolitici, alterazioni dell'equilibrio acido-base e della regolazione del calcio e del fosforo. **Il rene svolge principalmente quattro funzioni essenziali:**

- **partecipa alla regolazione degli equilibri idroelettrolitici** mediante l'escrezione selettiva di acqua ed elettroliti in modo da bilanciare l'apporto esterno e la produzione interna;
- **regola l'equilibrio acido-base mediante il riassorbimento di bicarbonati e il processo di acidificazione delle urine;**
- **elimina alcuni prodotti del metabolismo** (urea, creatinina, acido urico ecc.);
- **produce ormoni** che intervengono nella regolazione del circolo ematico e renale (renina, angiotensina, prostaglandine), nella produzione dei globuli rossi (eritropoietina) e nella regolazione del metabolismo fosfocalcico (calcitriolo).

FILTRAZIONE GLOMERULARE

La prima tappa nel processo di formazione dell'urina è la costituzione di un ultrafiltrato a livello glomerulare, la **preurina**, che subisce alcune importanti modifiche nella sua composizione nei vari passaggi attraverso i tubuli e i dotti collettori sino a giungere nella pelvi renale (Tab. 2.1). Il **processo di ultrafiltrazione** del sangue che attraversa i capillari glomerulari è alla base della formazione della preurina, che è in pratica costituita da plasma molto povero di proteine. La quantità di sangue che arriva ai reni è il 20% della gittata cardiaca. Il **flusso ematico renale (FER)** è quattro

Tabella 2.1 Riassorbimento netto giornaliero di alcune sostanze nel rene*

Sostanza	Quantità filtrata nelle 24 ore	Quantità escreta nelle 24 ore	% di riassorbimento netto
Acqua	180 litri	0,5-3 litri	98-99
Sodio (Na ⁺)	26 000 mEq	100-250 mEq	>99
Cloro (Cl ⁻)	21 000 mEq	100-250 mEq	>99
Bicarbonato (HCO ₃ ⁻)	4320 mEq	0	~100
Potassio (K ⁺)	800 mEq	40-120 mEq	85-95**
Urea	54 g	27-32 g	40-50

* Questi valori si riferiscono a un uomo adulto sano, che segue una tipica dieta occidentale. Nella donna la velocità di filtrazione glomerulare e, quindi, il carico di soluti e acqua filtrati sono approssimativamente inferiori del 25%.

** Il riassorbimento netto di K⁺ è il risultato di due processi: il riassorbimento di pressoché tutto il K⁺ filtrato nel tubulo prossimale e nell'ansa di Henle; la secrezione di K⁺ nel lume tubulare, principalmente nel tubulo collettore corticale, per azione dell'aldosterone; questo secondo processo rappresenta il meccanismo principale che regola l'escrezione urinaria di potassio.

Da: Rose B.D., *Fisiologia clinica dell'equilibrio acido-base e dei disordini elettrolitici*, McGraw-Hill, 1991, p. 32.

volte superiore a quello epatico e a quello muscolare durante l'esercizio fisico e otto volte maggiore di quello coronarico.

Il **filtro glomerulare** permette il passaggio di acqua e piccoli soluti (sodio e urea), mentre impedisce il passaggio di molecole più grandi (gran parte delle proteine plasmatiche). I soluti del peso molecolare dell'inulina (5200 dalton) passano liberamente nello spazio di Bowman, mentre molecole più grandi come la mioglobina (17000 dalton) e l'albumina (69000 dalton) filtrano in quantità minore. La filtrazione è limitata per gli ioni e i farmaci legati all'albumina e per il 40% del calcio circolante. Questa selettività nel passaggio dei soluti è alla base della funzione primaria del rene nella regolazione dell'equilibrio tra ingresso e uscita dell'acqua e degli elettroliti introdotti con gli alimenti o prodotti nell'organismo.

L'impedimento al passaggio delle grosse molecole, quali le **proteine**, permette di preservare il patrimonio proteico del plasma; la perdita di questa proprietà ha come conseguenza l'instaurarsi di proteinuria ed edema. La regolazione del passaggio delle proteine non è dovuta soltanto al loro **peso molecolare**, ma anche alla loro **carica elettrica**; infatti il filtro glomerulare è ricco di cariche negative (proteoglicani), per cui vi è una repulsione elettrostatica delle cariche anioniche a livello della membrana basale glomerulare. Il ruolo della carica elettrica spiega perché l'albumina, che ha carica anionica, attraversa il filtro glomerulare soltanto in piccole quantità. Nelle patologie renali l'albumina attraversa il filtro glomerulare per due tipi principali di alterazione:

1. un'alterazione della dimensione dei pori;
2. un'alterata distribuzione delle cariche elettriche sulla membrana basale glomerulare.

A seguito del ripetuto passaggio di sangue attraverso i glomeruli renali, la **quantità di ultrafiltrato** che si forma nel soggetto adulto è 130-180 litri nelle 24 ore. Questo valore è circa 10 volte maggiore di quello del volume extracellulare e circa 60 volte quello plasmatico. È ovvio che la maggior parte dell'ultrafiltrato deve essere riassorbita a livello tubulare. Questo processo di riassorbimento non è un lavoro inutile, in quanto è quello che permette la fine regolazione dei liquidi corporei.

I fattori che determinano il **filtrato glomerulare renale (FGR)** sono il **flusso plasmatico renale (FPR)** e la differenza di **pressione idrostatica** e di **pressione oncotica** a livello glomerulare. Come avviene a livello degli altri capillari, il passaggio dei liquidi attraverso il filtro glomerulare segue la legge di Starling, cioè dipende dal coefficiente di permeabilità (o porosità) della membrana glomerulare (K) e dall'equilibrio tra i gradienti di pressione idrostatica e oncotica del plasma.

$$FGR = K \times S [(P_g - P_b) - \sigma (\pi_p - \pi_b)]$$

dove K indica il coefficiente di permeabilità della parete capillare, S la superficie di filtrazione, P_g la pressione idrostatica del capillare glomerulare, P_b la pressione idrostatica nello spazio di Bowman, π_p e π_b la pressione oncotica del plasma rispettivamente nel glomerulo e nello spazio di Bowman, σ il coefficiente di riflessione delle proteine attraverso la parete capillare (il valore è 0 se il filtro glomerulare è completamente permeabile, 1 se è del tutto impermeabile).

Poiché l'ultrafiltrato è quasi privo di proteine, la pressione oncotica nello spazio di Bowman (π_b) è uguale a 0, pertanto σ sarà = 1. Ne consegue che:

$$FGR = K \times S (P_g - P_b - \pi_p)$$

In pratica il FGR è determinato da due fattori principali che sono il **coefficiente di filtrazione K_f** ($K \times S$) e la **pressione netta di filtrazione PNF** ($P_g - P_b - \pi_p$). Il FGR è pari a 120 ml/min nell'uomo (con variazioni di circa 25 ml/min) e a 95 ml/min nella donna (con variazioni di circa 20 ml/min).

Le modificazioni del FGR possono conseguire a variazioni di alcuni parametri presenti nell'equazione, che comportano variazioni della PNF e del K_f .

- **Equilibrio di filtrazione.** Il sangue arterioso, nel passaggio attraverso il glomerulo, presenta un aumento della pressione oncotica a seguito della filtrazione di acqua e soluti e una lieve diminuzione della pressione idrostatica a causa della resistenza del capillare al flusso. Pertanto la pressione oncotica aumenta da 23 a 35 mmHg e il gradiente di filtrazione si riduce da circa 13 mmHg nell'arteriola afferente a 0 nell'arteriola efferente. Questo fenomeno, chiamato *equilibrio di filtrazione*, avviene per una filtrazione pari al 20% del FPR. Poiché il valore normale del FPR è 625 ml/min, il 20% equivale al valore del FGR (125 ml/min). Il rapporto FGR/FPR esprime la *frazione di filtrazione (FF)*. L'equilibrio di filtrazione è importante perché dimostra che il FPR è un fattore determinante nei confronti del FGR; il valore della FF diminuisce con il ridursi del FGR.
- **Pressione idrostatica capillare.** La pressione idrostatica del capillare glomerulare (P_g) è dovuta a tre fattori:
 1. pressione arteriosa;
 2. resistenza dell'arteriola afferente;
 3. resistenza dell'arteriola efferente.
 Le variazioni di questi tre fattori, quali le modificazioni della pressione arteriosa, la costrizione o dilatazione dell'arteriola afferente (con riduzione o aumento della pressione idrostatica capillare) e quelle dell'arteriola efferente (con aumento o riduzione della pressione idrostatica capillare) possono modificare il FGR. L'aumento contemporaneo del tono nell'arteriola afferente e in quella efferente aumenta la resistenza vascolare nel rene e riduce il FPR. Pertanto il FGR e il FPR sono regolati *in parallelo* a livello dell'arteriola afferente, la cui costrizione causa la riduzione di entrambi i parametri, mentre la costrizione dell'arteriola efferente determina un comportamento opposto (aumenta il FGR e si riduce il FPR). In conclusione, le *variazioni di tono dell'arteriola efferente* modificano il rapporto tra FGR e FPR, cioè la FF, in quanto i due parametri variano nel senso opposto. Le resistenze arteriolari sono in parte sotto il controllo miogeno intrinseco e in parte sono regolate da fattori ormonali (angiotensina II, noradrenalina, prostaglandine, fattore natriuretico atriale).
- **Pressione idrostatica nello spazio di Bowman.** Essa si modifica soltanto in occasione di un'*ostruzione ureterale*; in tal caso l'incremento della pressione idrostatica nello spazio di Bowman impedisce la filtrazione glomerulare perché riduce il gradiente emodinamico nel glomerulo.
- **Pressione oncotica plasmatica.** Essa si modifica in rapporto alla concentrazione delle proteine nel plasma, in particolar modo dell'albumina. Una *ridotta quantità di albumina*, dovuta a diminuita sintesi o a perdita della proteina, e un'*aumentata concentrazione plasmatica*, dovuta a perdite di acqua con vomito o diarrea, comportano un'alterazione del FGR.
- **Permeabilità glomerulare.** Piccole variazioni della permeabilità glomerulare non alterano il FGR, mentre una notevole riduzione dovuta ad alterazioni anatomiche, come avviene nelle glomerulonefriti, determina una riduzione del FGR.

Controllo della filtrazione glomerulare

La filtrazione glomerulare è regolata dall'interazione di ormoni e sostanze vasoattive, sia circolanti nel plasma sia prodotte localmente dal rene. Tutto il circolo arterioso parenchimale e, pertanto, anche il FPR sono influenzati da queste sostanze. Il mesangio è la sede principale della loro formazione; nel contempo, sia le cellule mesangiali che i podociti presentano nel citoplasma filamenti di miosina e actina che possono intervenire nel regolare il filtrato glomerulare. La *contrazione delle cellule mesangiali*, a contatto con la parete dei capillari, può ridurre il flusso ematico, mentre quella dei podociti può alterare la porosità della membrana.

Gli *ormoni* e le *sostanze vasoattive* che agiscono sul glomerulo sono l'angiotensina II, l'endotelina, l'istamina, il fattore di crescita simil-insulinico, l'*endothelial derived relaxing factor* (EDRF) od ossido nitrico, le prostaglandine (PGI_2 , PGE_2 , PGE_1 , $PGF_{2\alpha}$), il trombossano (TxA_2) e il paratormone (PTH). Queste sostanze esplicano la loro azione legandosi ai *recettori specifici* presenti sulle cellule glomerulari. Il numero dei recettori non è costante, ma modulabile. Per esempio, il numero dei recettori dell'angiotensina II è inversamente proporzionale alla sua concentrazione plasmatica; inoltre, alcune sostanze come l'aldosterone e la PGE_2 riducono la densità dei recettori a livello glomerulare.

L'**angiotensina II** ha un'azione vasocostrittrice maggiore per l'arteriola efferente rispetto all'afferente; la **noradrenalina** aumenta direttamente il tono muscolare dell'arteriola afferente e indirettamente le resistenze dell'arteriola efferente mediante il rilascio della renina e dell'angiotensina II. Le **prostaglandine** hanno un effetto vasodilatatore. L'angiotensina II e la noradrenalina stimolano la produzione delle prostaglandine nel glomerulo.

Un altro ormone importante è il **fattore natriuretico atriale**; esso interviene aumentando il FGR in caso di incremento del volume ematico (per es., per aumentata introduzione di sodio con la dieta). La sua azione si esplica tramite la dilatazione dell'arteriola afferente e la costrizione di quella efferente, con conseguente aumento della pressione intraglomerulare e del FGR.

Regolazione del filtrato glomerulare e del flusso plasmatico renale

Il rene possiede la proprietà di autoregolare e di mantenere costanti il FER (e quindi il FPR) e il FGR modificando le resistenze vascolari nell'ambito di variazioni della pressione arteriosa comprese tra 80 e 180 mmHg. Il **meccanismo di autoregolazione** è costituito da due fenomeni intrarenali strettamente correlati, il **meccanismo miogeno** e il **feedback tubuloglomerulare (FTG)**. Il primo risponde alle variazioni di pressione arteriosa e regola soprattutto il FPR, il secondo alle variazioni del flusso tubulare e regola il FGR e secondariamente il FPR.

Il **meccanismo miogeno** è dovuto a una proprietà intrinseca delle cellule muscolari vascolari e si basa sulle variazioni della resistenza dell'arteriola afferente, con aumento del tono (vasocostrizione) quando la pressione arteriosa sistemica sale e riduzione (vasodilatazione) quando la pressione si riduce; il FPR rimane pertanto relativamente costante. Il meccanismo miogeno interviene principalmente quando vi è una notevole riduzione della pressione arteriosa e quindi glomerulare; si determina una vasodilatazione dell'arteriola afferente allo scopo di impedire la caduta della pressione di filtrazione e l'arresto del FGR. Al di sotto di 70-80 mmHg l'autoregolazione non interviene e si riducono sia il FGR sia il FPR.

Il **feedback tubuloglomerulare** è un fenomeno mediato dall'**apparato iuxtaglomerulare**. Le modificazioni del FGR e del flusso tubulare determinano variazioni dell'osmolarità e della concentrazione di cloruro di sodio nell'interstizio che circonda la parte iniziale del tubulo distale e le arteriole glomerulari; esse costituiscono il segnale che viene percepito dalle cellule della macula densa e trasmesso alle arteriole dello stesso nefrone. Un aumento della pressione di perfusione glomerulare comporta un incremento del FGR e conseguente aumento del flusso a livello della macula densa e del carico di sodio; questo comporta una riduzione della secrezione locale di renina e angiotensina e conseguente inibizione del feedback tubuloglomerulare con riduzione del flusso glomerulare mediato da una vasocostrizione relativa dell'arteriola afferente. Al contrario, una riduzione del FGR comporta una riduzione del carico di sodio a livello della macula densa, aumento della secrezione di renina e vasocostrizione relativa dell'arteriola afferente. Tra i fattori responsabili delle variazioni della resistenza dell'arteriola afferente, potrebbe avere un ruolo anche l'ossido nitrico.

Il **meccanismo di autoregolazione** svolge un ruolo importante in alcune condizioni cliniche come la stenosi dell'arteria renale, dove il ridotto afflusso di sangue può ridurre il FGR. In questo caso intervengono altri fattori diversi dall'autoregolazione, tra i quali la vasocostrizione dell'arteriola efferente dovuta all'eccessiva produzione di angiotensina II. La somministrazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEi) può essere molto pericolosa perché riduce la produzione di angiotensina e, conseguentemente, si ha una caduta della pressione glomerulare e del FGR. Il rischio di un'insufficienza renale acuta, dopo somministrazione di un ACEi, si può avere anche in tutte quelle condizioni patologiche in cui la pressione di perfusione renale sia ridotta (per es., scompenso cardiocircolatorio, disidratazione ecc.).

Il meccanismo di autoregolazione interviene anche in altre condizioni cliniche caratterizzate da un ridotto riassorbimento di sodio a livello del tubulo prossimale, come nell'**insufficienza renale acuta** dovuta a necrosi tubulare, nella **chetoacidosi diabetica** e nelle altre forme di **iperglicemia**.

con elevata diuresi osmotica da presenza di glucosio nelle urine. Il carico di soluti a livello del tubulo distale determina un'attivazione del feedback tubuloglomerulare, vasocostrizione dell'arteriola afferente e riduzione del FGR.

RIASSORBIMENTO E SECREZIONE TUBULARE

L'ultrafiltrato costituitosi nello spazio di Bowman procede attraverso i diversi segmenti del tubulo renale, dove il **processo di riassorbimento avviene in due fasi**: nella **prima fase** la sostanza da riassorbire passa dal lume del tubulo all'interno della cellula attraversando la membrana cellulare della parete luminale; nella **seconda fase**, mediante specifici meccanismi, attraversa la parete basale della cellula tubulare e giunge prima nell'interstizio e poi nei capillari peritubulari (Fig. 2.1).

La maggior parte dei soluti riassorbiti passa nel circolo sistemico senza subire modificazioni, mentre le proteine a basso peso molecolare sono metabolizzate a livello del tubulo prossimale.

I processi di riassorbimento e secrezione tubulare degli ioni sono facilitati da **trasportatori proteici** o da **canali ionospecifici**. Questi processi di trasporto sono necessari perché la libera diffusione degli ioni è limitata dalla composizione lipidica della membrana delle cellule tubulari su entrambi i lati. Inoltre è importante anche la disposizione spaziale delle cellule, perché la membrana della superficie luminale e quella basolaterale, separate dalle giunzioni serrate, hanno diverse caratteristiche funzionali. Ne deriva che i **meccanismi di riassorbimento e di secrezione** possono essere **attivi** (per mezzo di pompe ioniche) o **passivi** (per diffusione determinata dal gradiente di concentrazione tra liquido luminale e intracellulare). Le cellule tubulari eseguono queste funzioni in modo molto preciso ed efficiente; esse permettono il riassorbimento della gran parte dell'ultrafiltrato e un bilancio idroelettrolitico costante. Un soggetto sano sottoposto a dieta normale ha un riassorbimento tubulare di acqua e di alcuni elettroliti (Na^+ , Cl^- , HCO_3^-) pari al 98-99% del filtrato.

Le **giunzioni serrate**, che si trovano tra le cellule tubulari adiacenti e separano la superficie luminale da quella basolaterale, hanno tre funzioni:

1. costituiscono una barriera alla diffusione passiva di acqua e soluti tra le cellule;
2. permettono il riassorbimento di sodio in sede paracellulare a livello del tubulo prossimale perché sono discontinue; ciò determina il riassorbimento del 60-70% dell'ultrafiltrato (90-120 l/die);
3. impediscono il passaggio di trasportatori tra le membrane cellulari, quindi mantengono la polarità delle due membrane.

Ogni segmento del nefrone ha una particolare funzione (Tab. 2.2); inoltre, la secrezione di alcune sostanze avviene in diversi segmenti, mantenendo costante il bilancio idroelettrolitico anche in caso di notevoli variazioni dietetiche.

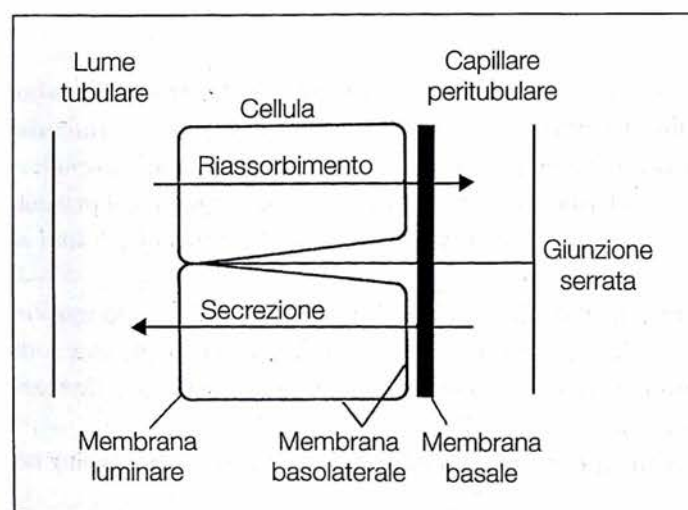


Figura 2.1 Rappresentazione schematica del riassorbimento e della secrezione nel tubulo (da: Rose B.D., *Fisiologia clinica dell'equilibrio acido-base e dei disordini elettrolitici*, McGraw-Hill, 1991, p. 31).

Tabella 2.2 Contributo delle differenti parti del nefrone all'omeostasi di soluti e acqua

Segmento del nefrone	Funzioni principali
- Glomerulo - Tubulo prossimale	- Forma un ultrafiltrato del plasma. - Riassorbe iso-osmoticamente il 65-70% del NaCl e dell'acqua filtrata. Riassorbe il 90% degli ioni HCO_3^- filtrati (tramite la secrezione di H^+), soprattutto nella prima parte del tubulo prossimale. Sito principale di produzione di ammoniaca. Riassorbe la quasi totalità del glucosio e degli aminoacidi filtrati. Riassorbe K^+, fosfato, calcio, magnesio, urea e acido urico. Secerne anioni organici (come gli urati) e cationi, compresi molti farmaci che si legano alle proteine.
Ansa di Henle	Riassorbe il 15-25% del NaCl filtrato. Agisce da moltiplicatore osmotico controcorrente, poiché il NaCl viene riassorbito in eccesso rispetto all'acqua. Sito di primaria importanza per la regolazione attiva dell'escrezione di magnesio.
Tubulo distale	Riassorbe una piccola frazione del NaCl filtrato. Sito di primaria importanza, insieme al segmento di connessione, per la regolazione attiva dell'escrezione di calcio.
Segmento di connessione e tubulo collettore corticale	Le cellule principali riassorbono Na^+ e Cl^- e secernono K^+, in parte sotto l'influenza dell'aldosterone. Le cellule intercalate secernono H^+, riassorbono K^+ e, in presenza di alcalosi metabolica, secernono HCO_3^-. Riassorbono acqua in presenza dell'ormone antidiuretico.
Tubulo collettore midollare	Sito dove avviene la modificazione finale dell'urina. Riassorbe NaCl; la concentrazione urinaria di NaCl può essere ridotta a meno di 1 mEq/l. Riassorbe acqua e urea, a seconda della quantità di ormone antidiuretico presente, permettendo così l'escrezione di urine diluite o concentrate. Secerne H^+ e NH_3; il pH dell'urina può essere ridotto fino a 4,5-5. Può contribuire al bilancio del potassio tramite il riassorbimento o la secrezione di K^+.

Tubulo prossimale

L'ultrafiltrato che arriva nello spazio di Bowman entra nel tubulo prossimale e viene normalmente riassorbito in quantità pari al 65-70%. La funzione principale di questo tratto del tubulo è quella del **trasporto attivo dello ione Na^+** dal lume tubulare nella cellula (filtrazione passiva) e successivamente dalla cellula allo spazio intercellulare (passaggio attivo) mediante una pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$. Il riassorbimento del Na^+ comporta un abbassamento dell'osmolarità tubulare con formazione di un gradiente osmotico di circa 15 mmHg che promuove il riassorbimento passivo dell'acqua. Anche il Cl^- è presente in quantità elevata nell'ultrafiltrato. Il riassorbimento di questo ione avviene con meccanismi attivi e passivi, indirettamente connessi al trasporto attivo dello ione Na^+ .

I meccanismi di trasporto passivo sono responsabili per un terzo del **riassorbimento dell'acqua e dei soluti** nel tubulo prossimale. Nella parte iniziale del tubulo prossimale è riassorbita la maggior parte di **glucosio, aminoacidi e HCO_3^-** e una quantità minore di Cl^- . L'acqua viene riassorbita seguendo un gradiente osmotico. Tale riassorbimento comporta un cambiamento dell'osmolarità del filtrato che si avvicina a quella del plasma.

Nel tubulo prossimale si attua anche un processo di **secrezione**, da parte dell'epitelio tubulare, di **ioni di idrogeno (H^+), cationi e anioni organici**.

Le forze di Starling regolano la captazione (*uptake*), da parte del capillare peritubulare, del liquido trasportato nello spazio intercellulare. Queste forze sono regolate dagli ormoni vasoattivi. L'acqua e gli ioni sono riassorbiti nel lume dei capillari peritubulari, passano nel circolo ematico sistemico oppure possono ritornare al lume tubulare attraverso le giunzioni serrate intercellulari.

I meccanismi di autoregolazione deputati a regolare il carico di liquido che deve essere riassorbito nel tubulo sono tre:

1. il meccanismo miogeno;
2. il feedback tubuloglomerulare;
3. il bilancio glomerulotubulare.

I primi due sono stati descritti in precedenza, il terzo consiste in un riassorbimento tubulare di acqua e soluti direttamente correlato alla filtrazione glomerulare (Fig. 2.2). Il **bilancio glomerulotubulare** permette che, a ogni variazione del FGR, circa il 60% dell'ultrafiltrato venga riassorbito nel tubulo prossimale, mentre il restante 40% venga riassorbito in proporzione negli altri segmenti del nefrone. Per esempio un soggetto adulto elimina ogni giorno circa 1-2 litri di urina che corrispondono al 2% dell'ultrafiltrato e al 98% di riassorbimento; qualora per motivi dietetici si abbia un aumento dell'ultrafiltrato, il bilancio glomerulotubulare determina un maggiore riassorbimento assoluto del fluido tubulare allo scopo di evitare una deplezione del liquido extracellulare, mentre il riassorbimento percentuale rimane costante.

Il processo di riassorbimento è preferenziale per alcuni soluti: il glucosio e gli aminoacidi sono riassorbiti quasi totalmente, gli ioni HCO_3^- per il 90% circa, il Na^+ e il Cl^- nella quantità del 70% e 60% rispettivamente.

Il **riassorbimento dell' HCO_3^-** avviene per scambio tra ioni H^+ intracellulari e ioni Na^+ presenti nel lume tubulare. Il riassorbimento prossimale di HCO_3^- deve essere accompagnato da uno ione positivo quale il Na^+ . Questo fenomeno obbligato è importante per comprendere alcuni paradossi, qual è quello del paziente ipovolemico con alcalosi metabolica che tende a ritenere HCO_3^- e quindi a mantenere lo stato di alcalosi. Il ripristino della normale volemia permetterà un'aumentata escrezione di HCO_3^- e quindi una correzione dell'alcalosi. Il riassorbimento tubulare dei bicarbonati è ridotto dai farmaci inibitori dell'anidasi carbonica, dall'aumento della bicarbonatemia, dall'ipocapnia e dall'iperpotassiemia, mentre è aumentato dall'ipercapnia e dall'ipopotassiemia.

Il **riassorbimento del glucosio** è totale in condizioni normali; il riassorbimento tubulare massimo (Tm) del glucosio è di circa 375 mg/min. La presenza di glucosio nelle urine si osserva soltanto in condizioni patologiche in cui il carico di glucosio nel filtrato è aumentato, come nel diabete mellito con elevati livelli di glicemia (concentrazione plasmatica >200 mg/dl), oppure in condizioni in cui il Tm del glucosio è ridotto; un difetto nel riassorbimento tubulare si osserva nella glicosuria renale e nella sindrome di Fanconi.

L'**urea** è in parte riassorbita a livello del tubulo prossimale in modo passivo; infatti, il riassorbimento di acqua dal lume tubulare aumenta la concentrazione di urea nel filtrato creando un gradiente di concentrazione dal tubulo al capillare peritubulare. L'urea è riassorbita in quantità pari al 40-50% attraverso i vari segmenti del nefrone. La ridotta eliminazione di urea con l'urina comporta un incremento dell'azotemia.

Il **calcio ionizzato** è circa il 40%, mentre il 50% è legato all'albumina e il 10% a citrato, bicarbonato e fosfato; il calcio ionizzato passa attraverso il filtro glomerulare ed è riassorbito in modo passivo per l'80-85% a livello del tubulo prossimale e dell'ansa di Henle. Per contro la sua secrezione, regolata dal paratormone e dalla vitamina D, avviene nel nefrone distale.

Nelle condizioni di elevato apporto dietetico la calcemia si eleva di poco e non è uno stimolo sufficiente ad aumentare la secrezione di paratormone, la cui azione a livello renale si esplica attraverso un maggiore

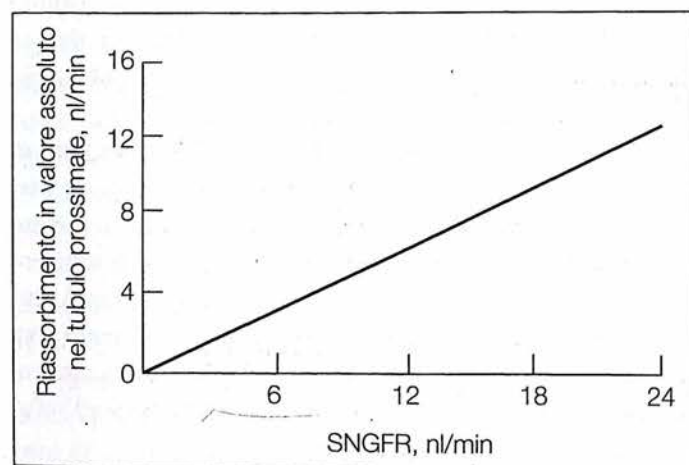


Figura 2.2 Bilancio glomerulotubulare nel tubulo prossimale. Poiché il riassorbimento frazionale di Na^+ e H_2O rimane costante, la quantità riassorbita nel tubulo prossimale di un nefrone è direttamente proporzionale alla velocità di filtrazione glomerulare di ogni singolo nefrone (SNGFR). Nell'ansa di Henle e nel tubulo distale esiste un rapporto molto simile tra il riassorbimento assoluto di Na^+ e il carico di questo ione che giunge al segmento (da: Spitzer A., Brandis M., Functional and morphologic maturation of the superficial nephrons. Relationship to total kidney function, *J. Clin. Invest.* 53:279, 1974, per gentile concessione dell'American Society for Clinical Investigation; con modifiche).

riassorbimento di calcio. L'eccessivo assorbimento intestinale causa un aumento del carico filtrato a livello glomerulare; se non vi è un incremento consensuale del riassorbimento tubulare, ne deriva un'aumentata escrezione urinaria di calcio.

Il riassorbimento passivo del calcio a livello del tubulo prossimale è importante dal punto di vista clinico perché il suo trasporto è legato al cloruro di sodio. Le variazioni del riassorbimento di sodio, dovute all'apporto dietetico o ai farmaci, comportano modificazioni dell'escrezione urinaria sia del sodio sia del calcio. Per questo motivo nei soggetti che introducono molto sale con gli alimenti è facile osservare un'ipercalcemia. Queste condizioni devono essere tenute in considerazione nello studio metabolico della calcolosi renale.

A livello del tubulo prossimale avviene anche il riassorbimento dell'80-95% di **fosfati** tramite uno specifico cotrasportatore di sodio-fosfato. Questo riassorbimento è regolato da tre fattori: concentrazione plasmatica di fosforo, paratormone e pH ematico. Il primo fattore è regolato dalla dieta, per cui un aumentato apporto di fosforo comporta un minore riassorbimento di fosfati a livello tubulare. Il paratormone riduce il riassorbimento e determina un aumento della fosfaturia. L'acidosi metabolica è un altro fattore che riduce il riassorbimento prossimale di fosfati per diminuita attività del trasportatore; questa risposta è molto utile perché causa una maggiore eliminazione di acidi.

L'**acido urico**, che proviene dal catabolismo degli alimenti contenenti purine, passa attraverso il filtro glomerulare come anione urato ed è riassorbito a livello del tubulo prossimale; soltanto il 6-12% del carico filtrato viene eliminato con le urine. I meccanismi che regolano il riassorbimento sono gli scambiatori degli anioni. Il riassorbimento è legato anche al trasporto prossimale di Na^+ , per cui in presenza di una deplezione di volume si riducono sia l'escrezione di Na^+ sia quella di acido urico. Un'iperuricemia si osserva infatti nella pratica clinica in seguito a somministrazione prolungata di diuretici; il ripristino di acqua e sodio persi con la terapia diuretica corregge l'iperuricemia.

Nel riassorbimento tubulare prossimale rientrano anche gli **aminoacidi**, che entrano nella cellula attraverso il cotrasportatore del sodio, e le proteine. Queste ultime sono riassorbite con diversi meccanismi a seconda del loro peso molecolare; i peptidi sono idrolizzati (l'insulina e il lisozima entrano nella cellula per endocitosi) e successivamente metabolizzati in aminoacidi.

Il **citrato**, filtrato a livello glomerulare, è riassorbito mediante un cotrasportatore neutro Na^+ -citrato situato nel tubulo prossimale. L'acidosi si associa a un aumentato riassorbimento di citrato, mentre nell'alcalosi si verifica la condizione opposta. La concentrazione urinaria di citrato è molto importante perché essa inibisce la precipitazione dell'ossalato e del fosfato di calcio; infatti, il citrato si lega al calcio ione libero e forma un complesso libero non dissociabile ma solubile.

Oltre ai processi di riassorbimento, a livello del tubulo prossimale vi sono meccanismi di **secrezione** per alcuni soluti: **ioni idrogeno**, **cationi organici** quali creatinina e alcuni farmaci (cimetidina, trimetoprim, chinidina) e **anioni organici**, sia endogeni (urato, ippurato, chetoacidi) sia esogeni (penicillina, cefalosporine, salicilati, diuretici, mezzi di contrasto radiologico). Gli ultimi due processi avvengono a livello del segmento S2 del tubulo, dove è presente un gran numero di pompe di secrezione. Questi soluti provengono dai capillari tubulari, passano per diffusione nell'interstizio e successivamente entrano nelle cellule attraverso la membrana basale laterale per essere secreti nel lume tubulare attraverso la membrana luminale (Fig. 2.3). L'energia per tutti questi processi è fornita da pompe Na^+ - K^+ -ATPasi localizzate sulle due facce delle cellule tubulari. La bassa concentrazione intracellulare di Na^+ attiva l'antitransportatore di Na^+ - H^+ , mentre l'elevata concentrazione di K^+ permette la diffusione passiva fuori dalle cellule, rendendo così negativo il potenziale intracellulare.

Queste vie di secrezione sono molto importanti perché svolgono un **ruolo primario nell'eliminazione di farmaci e sostanze chimiche**, specialmente per gli elementi veicolati mediante legame con le proteine plasmatiche e che, ovviamente, non possono attraversare il filtro glomerulare a causa della grandezza molecolare delle proteine. Il passaggio delle sostanze dal capillare peritubulare all'interstizio e quindi alla cellula tubulare avviene per un aumento del carico delle sostanze nel tratto dove può avvenire la secrezione. Il legame dei diuretici all'albumina è utilizzato per il passaggio di una certa quantità di farmaco a questo livello in modo che, alla quota libera giunta nel lume per filtrazione glomerulare, si aggiunge quella legata. Nella pratica clinica, infatti, in presenza di stati edematosi e ipoalbuminemia, la somministrazione del diuretico successiva all'infusione endovenosa di albumina umana, a cui il diuretico può legarsi, ne potenzia l'azione.

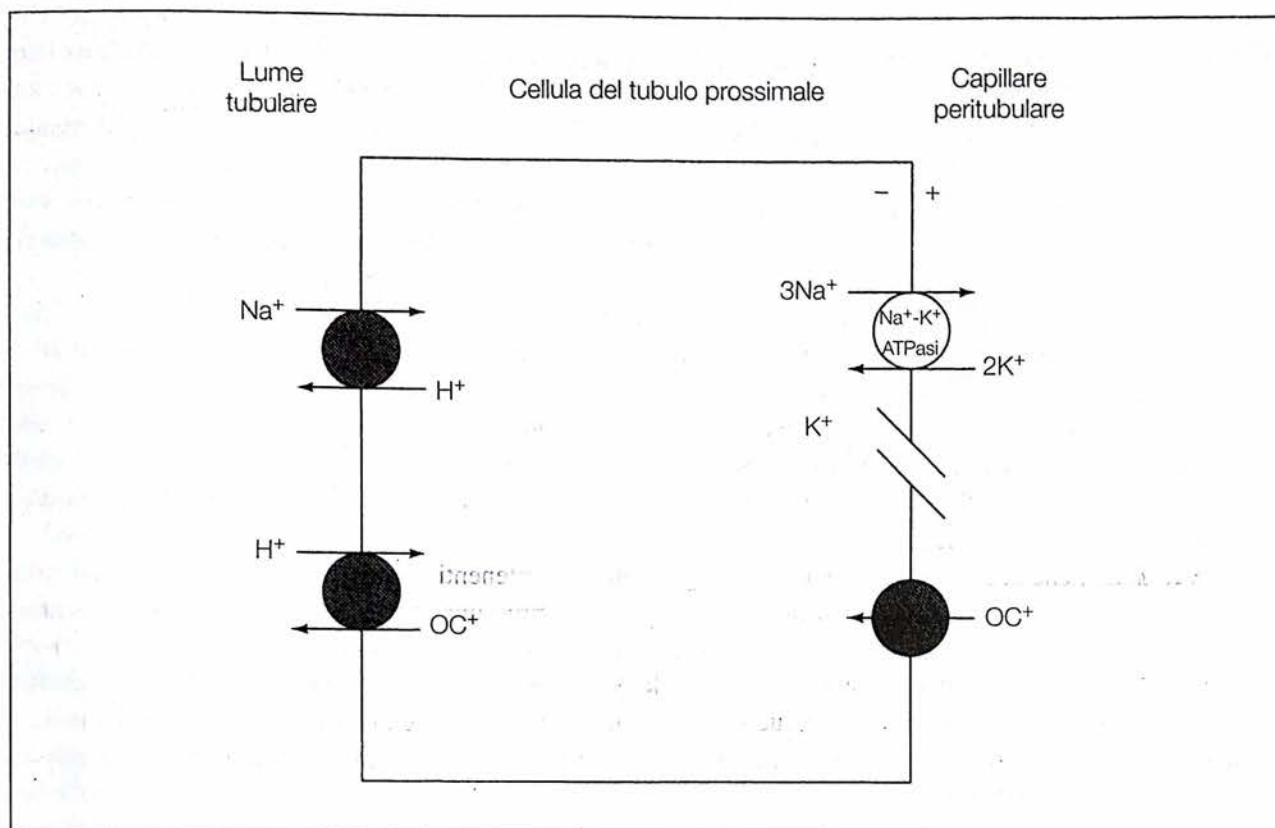


Figura 2.3 Rappresentazione schematica della secrezione di cationi organici (OC^+) nel tubulo prossimale. L'ingresso di OC^+ nella cellula avviene in parte tramite diffusione passiva, mediata da un trasportatore (*carrier*) attraverso la membrana basolaterale, seguendo gradienti di concentrazione e di potenziale elettrico. La secrezione di OC^+ nel lume avviene per mezzo di uno scambiatore di H^+ - OC^+ , attivato dal gradiente di H^+ generato dall'antitrasportatore (*antiporter*) di Na^+ - H^+ (da: Rose B.D., *Fisiologia clinica dell'equilibrio acido-base e dei disordini elettrolitici*, McGraw-Hill, 1991).

Ansa di Henle

La quantità di preurina (circa il 30-35%) che non viene riassorbita a livello del tubulo prossimale passa nell'ansa di Henle, dove si ha il riassorbimento del 15-20% di NaCl filtrato, soprattutto nella **branca ascendente spessa**. Anche in questo segmento il trasporto attivo di NaCl avviene mediante una pompa Na^+ - K^+ -ATPasi presente sulla membrana basolaterale. Questa pompa ha il compito di far passare il Na^+ dalla cellula nell'interstizio e quindi nel lume capillare; inoltre mantiene bassa la concentrazione intracellulare di Na^+ , per cui il Na^+ passa, grazie al differente gradiente di concentrazione, dal lume tubulare nella cellula. Quest'ultimo processo, che avviene nel tratto spesso della branca ascendente, è regolato da un trasportatore Na^+ - K^+ - Cl^- presente sulla faccia luminale della cellula tubulare (Fig. 2.4). Questo trasportatore è regolato nelle sue funzioni dalla concentrazione di Cl^- nel liquido tubulare, per cui un'inibizione del passaggio di Cl^- , come avviene in seguito a somministrazione di furosemide, causa un mancato riassorbimento di Na^+ nell'ansa.

Nella branca ascendente avviene anche il riassorbimento di una parte di HCO_3^- filtrato che proviene dal tubulo prossimale e del Ca^{++} ; il riassorbimento di quest'ultimo, regolato dal paratormone, avviene a seconda del fabbisogno fisiologico.

L'ansa di Henle è coinvolta, insieme al tubulo collettore e ai *vasa recta*, nella formazione di urina diluita o concentrata (iposmotica o iperosmotica rispetto al plasma) mediante un **meccanismo di controcorrente**.

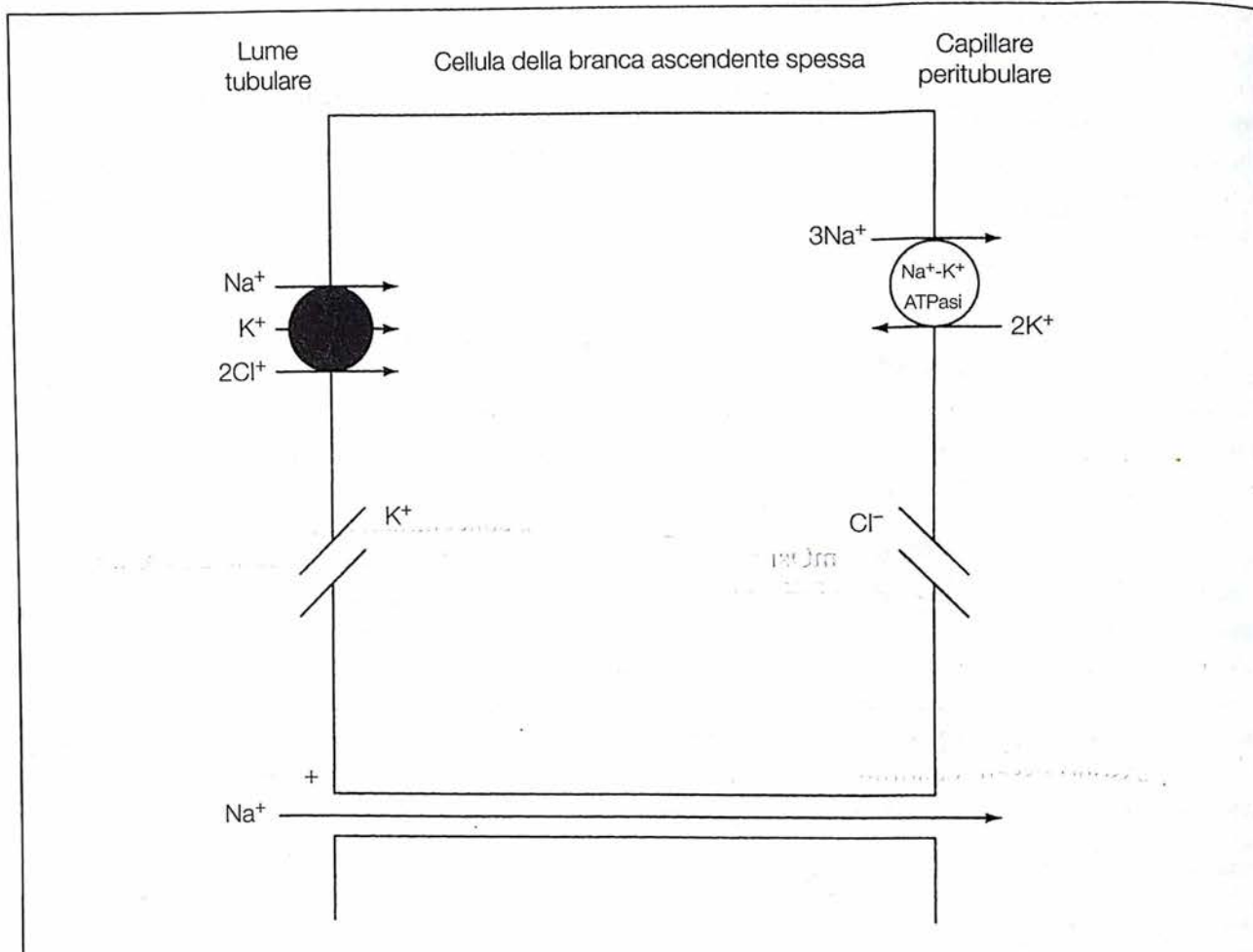


Figura 2.4 Modello del trasporto di NaCl nella branca ascendente spessa midollare dell'ansa di Henle. L'ingresso nella cellula avviene passivamente attraverso un trasportatore di $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ presente nella membrana luminale. L'energia per questo processo viene fornita indirettamente dalla pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$ -dipendente presente nella membrana basolaterale, che mantiene una concentrazione cellulare di Na^+ relativamente bassa. Gli ioni Na^+ e Cl^- riassorbiti vengono riportati alla circolazione sistemica rispettivamente attraverso la pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$ -dipendente e un canale di Cl^- . Il recupero di K^+ attraverso la membrana luminale dà origine a un potenziale in cui il lume ha una carica positiva che favorisce il riassorbimento paracellulare passivo di metà del Na^+ presente nell'ansa (da: Rose B.D., *Fisiologia clinica dell'equilibrio acido-base e dei disordini elettrolitici*, McGraw-Hill, 1991, p. 102).

A tale processo è devoluto il compito di modificare l'osmolarità del liquido che proviene dal tubulo prossimale, che è uguale a quella del plasma, in quanto l'iso-osmolarità non è in grado di soddisfare le richieste dell'organismo e mantenere l'omeostasi.

Il principio su cui si basa questo meccanismo è duplice:

- costituzione di un **ambiente iperosmotico nell'interstizio**, a livello midollare, a seguito del passaggio di NaCl dalla branca ascendente dell'ansa di Henle nell'interstizio e di urea dal tubulo collettore nell'interstizio;
- adeguamento dell'**osmolarità dell'urina**, che attraversa il tubulo collettore, a quella dell'interstizio e formazione di **urina concentrata**; la concentrazione dell'urina è agevolata dall'azione dell'**ormone antidiuretico (ADH o arginina-vasopressina)** che facilita il riassorbimento di acqua a livello del tubulo collettore.

L'ambiente iperosmotico della midollare è regolato da due fattori:

1. il passaggio di acqua a livello del tubulo collettore diluisce i soluti e quindi non permette un'iperosmolarità elevata;
2. il flusso ematico midollare nei *vasa recta* riduce al minimo la rimozione dell'eccesso di soluti.

L'urina iso-osmotica del tubulo prossimale diventa iperosmotica nella branca discendente perché si equilibra con l'interstizio midollare, poi diventa ipo-osmotica nella branca ascendente per il passaggio di NaCl non accompagnato da acqua. Infine, nel tubulo collettore, per il passaggio di acqua regolato dall'ADH l'urina raggiunge l'osmolarità finale. Il **ruolo dell'ADH** nella papilla è molto importante perché è duplice:

- regola il passaggio dell'acqua a livello del tubulo collettore;
- è responsabile dell'iperosmolarità dell'interstizio midollare perché promuove l'ingresso di urea nell'interstizio.

Il meccanismo di controcorrente permette la costituzione di urine che hanno un'osmolarità che oscilla da 50 a 1400 mOsmol/kg. Per le diverse caratteristiche di permeabilità che hanno le branche ascendenti e discendenti dell'ansa di Henle, si ha un incremento progressivo dell'osmolarità dalla base all'apice della papilla, dove raggiunge il valore massimo. L'assenza di ADH determina l'eliminazione di urina diluita perché è assente l'ambiente iperosmolare nell'interstizio.

La funzione dell'ADH è direttamente collegata alla sua concentrazione plasmatica; generalmente un soggetto sano produce 800 mOsmol di soluti e 2 litri di acqua nell'arco delle 24 ore per mantenere il bilancio. L'assenza di ADH, come si verifica per un carico di acqua o per un difetto di produzione (per es. nel diabete insipido), comporta la costituzione di urina che ha un'osmolarità inferiore a 100 mOsmol/kg e un'eliminazione di urina superiore ai 10 litri nelle 24 ore.

Nella branca ascendente dell'ansa di Henle avviene anche la secrezione di una proteina chiamata **mucoproteina di Tamm-Horsfall**, che è la matrice dei cilindri di tutto il sedimento urinario. I cilindri possono essere costituiti solo dalla matrice (cilindri ialini), oppure contenere cellule degenerate e proteine filtrate (cilindri granulari) o cellule del liquido tubulare (cilindri contenenti emazie, globuli bianchi, cellule epiteliali).

Tubulo distale

Il tubulo distale è la prima parte del nefrone distale; esso inizia dalla macula densa, situata al termine del tratto ascendente corticale spesso dell'ansa di Henle, e continua con il segmento di connessione e il tubulo collettore corticale e midollare. Nel nefrone distale, oltre alla concentrazione dell'urina, avvengono altri processi di riassorbimento e secrezione che modificano qualitativamente la composizione dell'urina (secrezione di potassio, acidificazione urinaria e ritenzione di sodio).

Il tubulo distale **riassorbe** normalmente il 5% del NaCl filtrato mediante un trasportatore $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ situato sulla superficie luminale della cellula tubulare. L'energia per questo processo è fornita da una pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$ localizzata sulla membrana basolaterale; essa mantiene una bassa concentrazione di Na^+ nella cellula permettendo in tal modo il continuo ingresso passivo di Na^+ nella stessa. Mentre il trasportatore presente nell'ansa di Henle fa passare anche il K^+ e può essere inibito dai diuretici dell'ansa come la furosemide, il trasportatore $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ del tubulo distale è inibito dai diuretici tiazidici.

Il riassorbimento di Na^+ nel tubulo distale è subordinato alla quantità che arriva dal tubulo prossimale e, pertanto, partecipa al bilancio glomerulotubulare. Questo processo è indipendente dall'azione di ormoni, come l'aldosterone, ma è correlato alle variazioni della concentrazione di Na^+ nel liquido tubulare. Normalmente la concentrazione tubulare di Na^+ che arriva nel tratto distale è di 75 mEq/l; con il riassorbimento si riduce a 40 mEq/l e al di sotto di questo valore il riassorbimento si annulla. Quando si somministra un diuretico dell'ansa che impedisce il riassorbimento di Na^+ , una maggiore concentrazione di questo ione giunge nel tubulo distale; in questa sede il sodio viene maggiormente riassorbito e ciò può limitare l'efficacia dell'azione diuretica. L'associazione di un tiazidico, impedendo il riassorbimento di sodio a livello del tubulo distale, potenzia l'effetto dei diuretici dell'ansa.

Nel tubulo distale avviene anche un **processo attivo di secrezione del Ca^{++}** che è mediato dall'ormone paratiroideo, dal calcitriolo e da una pompa $\text{Ca}^{++}\text{-ATPasi}$ situata sulla membrana basolaterale della cellula

tubulare. Inoltre, una caratteristica tipica del tubulo distale è la *possibilità di riassorbire Ca^{++}* indipendentemente dal Na^+ . Questo aspetto è importante perché i tiazidici, che inibiscono il riassorbimento del Na^+ , aumentano le permeabilità della membrana cellulare al Ca^{++} e contribuiscono a un maggiore assorbimento di questo ione. La riduzione della calciuria determinata dai tiazidici può essere utilizzata per prevenire la formazione di calcoli.

Il segmento di connessione situato tra il tubulo distale e la parte iniziale del tubulo collettore presenta caratteristiche comuni a entrambi i segmenti.

Tubulo collettore

Il tubulo collettore è costituito dal segmento corticale e dal segmento midollare.

Il segmento corticale è formato da due tipi di cellule con funzioni molto diverse: le *cellule principali* (65%) e le *cellule intercalate*. In questa sede *viene riassorbito il 5-7% del Na^+ filtrato*; le variazioni dipendono dall'apporto dietetico e permettono le fluttuazioni dell'escrezione giornaliera di Na^+ . Le cellule principali sono deputate al riassorbimento del Na^+ , in quanto possiedono i canali per Na^+ e K^+ sulla superficie luminale e una pompa $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasi}$ sulla membrana basolaterale. Le cellule intercalate, invece, hanno un ruolo importante nella regolazione di H^+ e HCO_3^- e nel *riassorbimento del K^+* quando vi è una deplezione di questo ione.

L'ingresso del Na^+ nella cellula principale genera elettricità (questo fenomeno non si osserva nei precedenti tratti del nefrone), che provoca una differenza di potenziale responsabile del riassorbimento passivo paracellulare di Cl^- e della secrezione cellulare di K^+ nel lume tubulare. Inoltre la pompa $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasi}$, a seguito dalla fuoriuscita di Na^+ , è responsabile dell'ingresso di K^+ a livello della membrana basolaterale nella cellula; ciò provoca un incremento della concentrazione citoplasmatica di K^+ che permette la continua secrezione di questo ione e costituisce il principale meccanismo responsabile dell'escrezione urinaria di K^+ .

In questo tratto del tubulo collettore è importante la funzione favorente svolta dall'*aldosterone* sul riassorbimento di Na^+ , mediante l'aumento del numero dei canali del Na^+ sulla membrana luminale e la funzione della pompa $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasi}$ sulla parte basolaterale. L'amiloride inibisce la funzione di questo ormone bloccando i canali del Na^+ .

Un'altra funzione delle cellule principali riguarda il *riassorbimento di acqua* sotto l'azione dell'ormone antidiuretico. Questo processo è importante perché riduce notevolmente il volume del liquido che giunge alla midollare iperosmotica. L'attività dell'ADH è inibita dal litio per cui la somministrazione di questa sostanza può causare poliuria e polidipsia nel 20-30% dei pazienti.

Le cellule intercalate sono deputate alla *regolazione del bilancio acido-base*. La presenza di anidrasi carbonica, acqua e anidride carbonica nelle cellule permette la formazione di H^+ e HCO_3^- . Successivamente si ha la secrezione luminale di H^+ a opera di una pompa H^+-ATPasi -dipendente e il passaggio in circolo dal lato basale di HCO_3^- in seguito a uno scambio con il Cl^- . L'aldosterone contribuisce a questo processo attivando la pompa H^+-ATPasi -dipendente, per cui variazioni della sua concentrazione (iperaldosteronismo) causano un'aumentata escrezione urinaria di H^+ e alcalosi metabolica.

In condizioni di acidosi si ha un maggiore riassorbimento di HCO_3^- in circolo, mentre nell'alcalosi si ha una secrezione di questo ione a livello del tubulo collettore distale per un cambiamento di polarità dei fattori di trasporto.

Il tubulo collettore midollare si divide in due parti: esterna e interna. Questa suddivisione non è solo anatomica ma anche fisiologica, in quanto le cellule hanno funzioni molto diverse e presentano una differente sensibilità all'azione degli ormoni.

Le *cellule del tubulo collettore midollare esterno* sono deputate alla *secrezione attiva di H^+* per mezzo di una pompa H^+-ATPasi -dipendente posta sulla membrana luminale, regolata dall'acidemia e dall'aldosterone. Questo tratto ha una grande importanza nell'acidificazione dell'urina. Le stesse cellule sono deputate anche all'*assorbimento del K^+* mediante una pompa K^+-ATPasi -dipendente posta sul lato luminale.

Anche questo tratto del tubulo collettore assorbe acqua sotto l'azione dell'ADH.

Le *cellule del tubulo collettore midollare interno* contribuiscono al *riassorbimento di Na^+* mediante un canale sensibile all'amiloride. Il riassorbimento dello ione è completo quando esso è stato estromesso dalla cellula mediante una pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$ -dipendente presente sul lato basale. Questo movimento di Na^+ causa un potenziale elettrico negativo che permette il riassorbimento passivo di Cl^- . In questo processo probabilmente riveste un certo ruolo anche l'aldosterone.

Il tubulo collettore midollare interno svolge un ruolo importante anche nel riassorbimento dell'acqua e quindi regola la concentrazione dell'urina. Questa funzione è regolata dall'ADH che permette anche l'assorbimento dell'urea (processo che non avviene nei tratti precedenti). Ciò permette l'accumulo di urea nell'interstizio midollare (dove rappresenta circa la metà dei soluti interstiziali) e concorre, pertanto, all'escrezione di urina a concentrazione massima.

PELVI E URETERE

La pelvi renale e l'uretere hanno la funzione di trasportare le urine dal rene in vescica. Il meccanismo responsabile del trasporto di urine, simile all'attività propulsiva del tratto gastrointestinale, è la peristalsi. Questa ha origine da impulsi elettrici di *cellule pacemaker situate nella porzione prossimale delle vie escretrici*. Questi impulsi elettrici si propagano distalmente dalla pelvi all'uretere dando origine all'evento meccanico della contrazione coordinata della parete muscolare delle vie urinarie (peristalsi) che fa avanzare le urine fino alla vescica. Una volta passate nella vescica, le urine non possono più refluire nell'uretere per le caratteristiche antireflusso della giunzione uretero-vescicale.

Le *cellule pacemaker* sono cellule muscolari specializzate, capaci di depolarizzazione spontanea, localizzate alla giunzione tra la pelvi e i calici. Un pacemaker secondario è situato nella porzione prossimale dell'uretere. Di norma, in presenza di una produzione normale di urine, non tutti gli impulsi elettrici generati dal pacemaker caliciale vengono propagati nell'uretere perché bloccati a livello della giunzione pieloureterale. Perciò il rapporto tra il numero di contrazioni della pelvi e quello delle contrazioni dell'uretere è di 2:1 o 3:1. Solo quando la produzione di urine è molto alta ogni impulso caliciale viene trasmesso a valle generando una contrazione ureterale. In caso di blocco del pacemaker caliciale, così come avviene per i pacemaker cardiaci, si attiva il pacemaker secondario ureterale.

L'impulso elettrico generato dalle cellule pacemaker è trasmesso da una cellula muscolare liscia all'altra, cosicché la pelvi e l'uretere si comportano come un sincizio cellulare. In condizioni normali l'impulso elettrico generato dal pacemaker caliciale viene propagato distalmente alla velocità di 26 cm/s per mezzo di connessioni tra le cellule muscolari chiamate giunzioni intermedie, che sono zone di bassa resistenza alla conduzione elettrica.

La trasmissione dell'impulso elettrico porta alla generazione della contrazione della fibrocellula muscolare liscia. La contrazione coordinata e sequenziale di segmenti contigui della parete muscolare ureterale genera un'onda di peristalsi in grado di sospingere l'urina verso la vescica. Di norma, la pressione intraluminale dell'uretere a riposo è di 0-5 cmH_2O ; questa pressione sale a 20-80 cmH_2O durante la contrazione ureterale. La frequenza della peristalsi ureterale è di circa 2-6 volte al minuto ed è in funzione della quantità di urine prodotte.

L'uretere mantiene la sua attività peristaltica intrinseca anche quando è privo di connessioni con il resto dell'organismo, come nel caso di un rene trapiantato. Nonostante questa attività intrinseca, l'uretere possiede una ricca innervazione autonoma deputata alla regolazione della peristalsi. L'uretere contiene sia recettori α -adrenergici ad azione eccitatoria, sia recettori β -adrenergici ad azione inibitoria. Vi sono, inoltre, fibre parasimpatiche che potenziano l'azione peristaltica dell'uretere. In condizioni normali le urine, continuamente prodotte dal rene alla velocità di circa 1 ml/min, si raccolgono nella pelvi. Quando viene raggiunto un certo grado di riempimento, si genera nella pelvi un'onda peristaltica che determina un aumento di pressione intraluminale. Se quest'ultima supera la pressione di chiusura della giunzione pieloureterale, si determina l'immissione delle urine nell'uretere prossimale sotto forma di bolo. Al di dietro del bolo di urina, a livello della giunzione pieloureterale, si genera un'onda di contrazione che fa aderire le pareti dell'uretere e che sospinge il bolo di urine in avanti finché non raggiunge la vescica. In condizioni di aumentata diuresi le urine sono, invece, spinte nell'uretere con un flusso continuo e non più sotto forma di bolo.

La **giunzione uretero-vescicale** svolge l'importante funzione di permettere il passaggio di urine nella vescica impedendone il reflusso nell'uretere. Questo protegge il rene dall'alta pressione che si genera nel lume vescicale, specie durante la minzione, e dalla risalita di eventuali batteri che colonizzano le vie urinarie inferiori. Durante il riempimento vescicale, entro volumi fisiologici, la pressione intravesicale rimane bassa, mentre la pressione ureterale a livello della giunzione uretero-vescicale aumenta progressivamente a causa dello stiramento che subisce il trigono per la distensione della vescica. Durante la minzione, pochi secondi prima dell'inizio della contrazione del detrusore, il trigono si contrae causando da una parte l'apertura del collo vescicale per facilitare lo svuotamento della vescica e dall'altra lo stiramento verso il basso e medialmente dell'uretere. Questo cambiamento di posizione determina un aumento della lunghezza intravesicale e della pressione di chiusura dell'uretere. In questo modo l'attività contrattile del trigono regola la funzione antireflusso della giunzione uretero-vescicale. Infatti, sia l'interruzione delle fibre muscolari del trigono sia la denervazione selettiva di un emitrigono provocano la migrazione del meato ureterale in alto e lateralmente, riducendo sia la lunghezza dell'uretere intramurale sia la pressione di chiusura e determinando così il reflusso di urine.

VESCICA

La vescica funziona come un serbatoio che permette la raccolta delle urine (continuamente prodotte dai reni) e lo svuotamento periodico secondo le necessità sociali dell'individuo. Perché ciò avvenga è necessario che la vescica possieda, unico fra gli organi dell'apparato urinario, un'innervazione integra (Fig. 2.5).

L'atto della minzione avviene attraverso un arco riflesso il cui centro sinaptico è situato nei segmenti sacrali del midollo spinale. Questo arco riflesso è a sua volta sotto il controllo di centri nervosi superiori situati nel ponte e nella corteccia cerebrale. La continenza, sia nell'uomo sia nella donna, è affidata alla presenza di due meccanismi sfinterici, uno prossimale e uno distale.

Lo **sfintere prossimale** è situato a livello del collo della vescica ed è costituito da cellule muscolari lisce sotto il controllo del sistema nervoso autonomo (sfintere liscio).

Lo **sfintere distale** è localizzato a livello del terzo medio dell'uretra nella donna e a livello dell'uretra membranosa nel maschio ed è costituito da cellule muscolari striate sotto il controllo nervoso volontario (sfintere striato).

L'attività della vescica può essere distinta in due fasi: quella del **riempimento** e quella dello **svuotamento** (minzione).

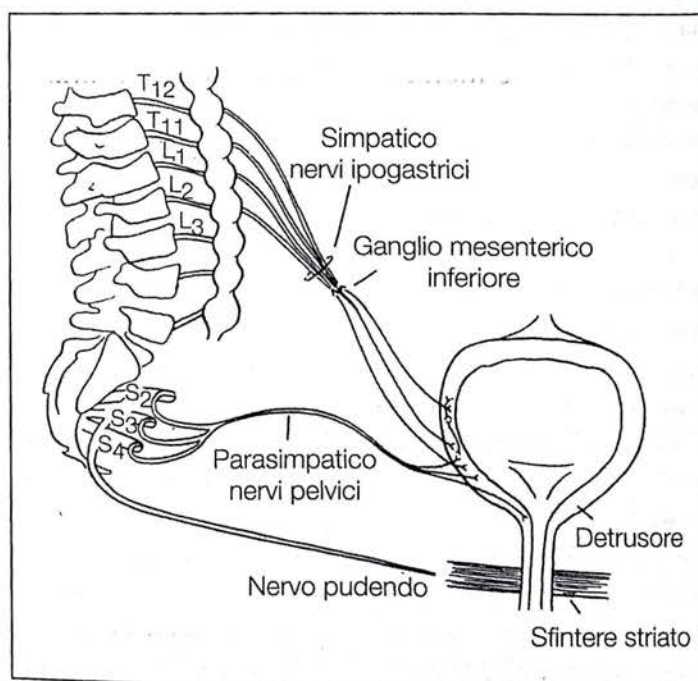


Figura 2.5 Innervazione della vescica (da: Freed S.Z., *The effect of drugs on urinary continence*. In *Update series*, vol. 3, AUA, 1984).

Fase di riempimento

Normalmente la vescica si riempie alla velocità di circa 1 ml/min. Nella fase iniziale del riempimento vescicale non compare alcuna sensazione. Questa compare in forma lieve e vaga, invece, quando a un certo grado di riempimento (100-150 cm³) i recettori di tensione localizzati nel detrusore e, in misura minore, a livello del trigono cominciano a inviare impulsi sempre più numerosi attraverso i nervi pelvici nelle colonne laterali del midollo spinale. A gradi maggiori di riempimento vescicale vengono reclutati i recettori di tensione localizzati nell'uretra e nello sfintere striato, che inviano impulsi attraverso i nervi pudendi alle colonne dorsali del midollo spinale. In questa fase la sensazione di ripienezza è ben distinta.

Durante il riempimento la compliance della vescica è molto alta, per cui fino a volumi vicini alla massima capacità la pressione intravescicale rimane molto bassa. Questa caratteristica dipende in parte dalle proprietà intrinseche della vescica, in parte da fattori nervosi.

Le *proprietà intrinseche della vescica* sono tre. Prima fra tutti è la *conformazione anatomica della vescica* vuota, che è paragonabile a quella di un sacco vuoto ripiegato su se stesso, per cui nelle fasi iniziali di riempimento è sufficiente lo spiegamento della parete vescicale per aumentare il volume dell'organo. Il secondo fattore è l'*elasticità*, che permette un certo grado di distensione senza un aumento della tensione parietale. Infine vi sono le *proprietà intrinseche del tessuto muscolare*, per le quali ogni distensione della parete vescicale induce un aumento iniziale della tensione che, in breve tempo, si riduce ai valori basali in seguito allo scorrimento delle miofibrille all'interno delle cellule muscolari lisce. Questo fenomeno prende il nome di *stress relaxation*. I fattori nervosi dipendono dal fatto che, finché gli impulsi afferenti non raggiungono un numero critico, i neuroni efferenti dell'arco riflesso sacrale non vengono attivati. Questa attività inibente è svolta da catene di neuroni situati nelle colonne grigie intermedio-laterali e dall'azione di filtro dei gangli parasimpatici, dove le fibre efferenti pregangliari si interrompono.

Con l'incremento della distensione vescicale si osserva anche un aumento della tensione sia dello sfintere liscio sia di quello striato. Questa risposta è mediata da un arco riflesso nervoso trasmesso dai nervi pelvici. Ciò permette che l'aumento di tono sfinteriale si trasmetta rapidamente con i cambi della postura e durante la tosse e gli starnuti, per evitare che un aumento improvviso della pressione intraddominale causi fughe involontarie di urina.

Fase di svuotamento

La minzione è un fenomeno molto complesso e finemente regolato da numerosi riflessi nervosi. Si compone di due momenti: la *contrazione del muscolo detrusore* che, generando un aumento della pressione intravescicale, fornisce la forza propulsiva per l'espulsione delle urine; l'*inibizione dello stato di contrazione degli sfinteri* per ridurre la resistenza dell'uretra al passaggio delle urine.

Il *primo evento* è la riduzione della pressione di chiusura degli sfinteri che precede di pochi secondi l'aumento della pressione vescicale. Questa riduzione della pressione di chiusura degli sfinteri è in parte sotto il controllo nervoso involontario mediato da un arco riflesso attivato dagli impulsi dei recettori di tensione all'interno del detrusore, e in parte sotto il controllo nervoso volitivo mediante la contrazione della muscolatura del piano perineale che determina il rilassamento dello sfintere striato dell'uretra. Con la caduta della pressione uretrale compare la sensazione di urgenza che è ben distinta dalla precedente sensazione di ripienezza.

Il *secondo evento* è la contrazione valida del detrusore attivata dalle fibre parasimpatiche efferenti postgangliari. Perché questo avvenga è necessaria l'inibizione di quei circuiti neuronali del midollo sacrale che a loro volta inibiscono, durante la fase di riempimento della vescica, l'attività delle fibre parasimpatiche. Quest'azione inibente è mediata da impulsi nervosi che originano nel ponte in risposta a un valore soglia raggiunto dagli impulsi afferenti, nonché da impulsi nervosi generati nella corteccia cerebrale. Anche l'attività di filtro dei gangli parasimpatici ad azione inibitoria sulla minzione, precedentemente descritta, viene rimossa.

Alla contrazione del muscolo detrusore fa seguito l'*apertura del collo vescicale*. Questo fenomeno è in parte dovuto all'azione di stiramento esercitata dal detrusore durante la contrazione, ma è soprattutto un fenomeno attivo mediato da stimoli nervosi che sono responsabili della contrazione attiva del trigono. La contrazione del trigono esercita uno stiramento anche sulla giunzione uretero-vescicale aumentando la pressione di chiusura dell'orifizio ureterale e impedendo così il reflusso di urine nell'uretere durante la minzione, quando la pressione intravesicale è elevata (30-40 cmH₂O). L'attività della minzione è una funzione volontaria. L'area della corteccia cerebrale responsabile della minzione volontaria è situata sulla faccia mediale del lobo frontale, includendo parte della circonvoluzione frontale superiore, il ginocchio del corpo calloso e la circonvoluzione cingolata anteriore. Durante la minzione il flusso urinario può essere interrotto volontariamente con la contrazione dello sfintere striato esterno. Una volta terminata la minzione, il detrusore si rilassa, il collo vescicale si chiude e lo sfintere striato dell'uretra e il diaframma urogenitale ritornano al normale stato di contrazione.

APPARATO GENITALE MASCHILE

Fisiologia del pene

Il *meccanismo dell'erezione* del pene è il risultato di una complessa interazione fisiologica di fenomeni vascolari, neurologici ed endocrini. Sebbene molti aspetti del controllo neuro-ormonale dell'erezione siano tuttora sconosciuti, è chiaro che la risposta erettile può essere provocata da una varietà di stimoli sia riflessogeni sia psicogeni, che interagiscono tra loro. Le erezioni riflessogene dipendono da stimolazioni meccaniche delle regioni genitali o da stimoli provenienti dalla vescica o dal retto e sono mediate dai centri spinali, mentre quelle psicogene sono determinate da stimoli sensoriali (olfattivi, visivi, uditivi, gustativi e tattili) e dall'attività mnemonico-ideativa fantastica e onirica e agiscono attivando i centri erotici sovrasacrali. Questi stimoli producono una dilatazione neuromediata dei vasi sanguigni del pene che provoca simultaneamente un iperafflusso arterioso (fino a 25-50 volte il flusso basale) con rilasciamento delle cellule muscolari lisce degli spazi sinusoidali dei corpi cavernosi e conseguente congestione degli spazi sanguigni, fino a comprimere le strutture venose al di sotto della tonaca albuginea, riducendo o bloccando lo scarico venoso del pene (Fig. 2.6). Analizzando più dettagliatamente i vari momenti dell'erezione, si possono distinguere sei fasi diverse:

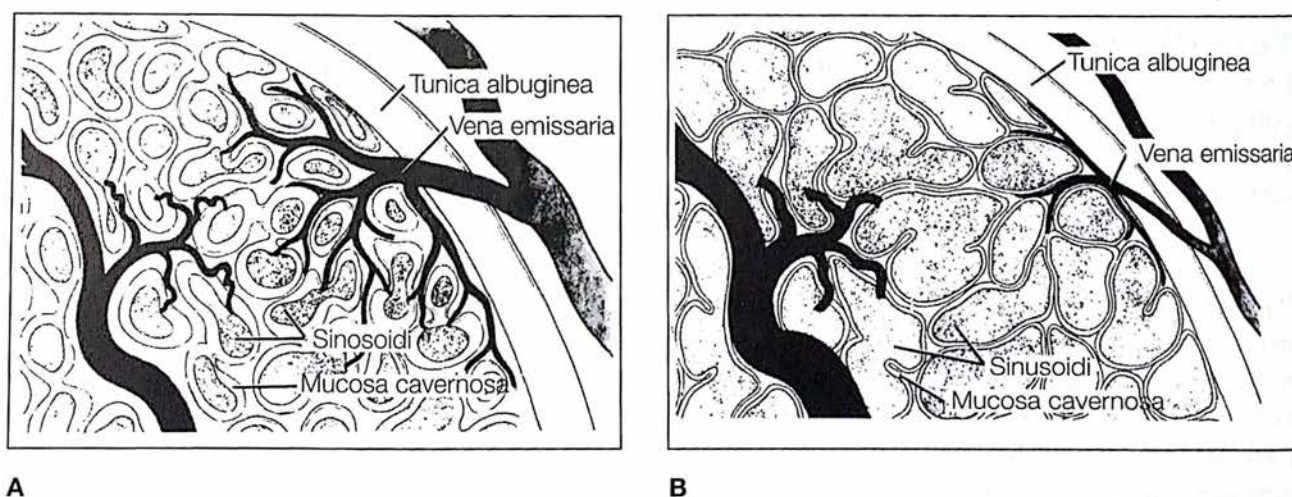


Figura 2.6 Meccanismo dell'erezione. Nello stato flaccido (**A**) le arterie, le arteriole e i sinusoidi sono contratti. I plessi venosi intersinusoidali e subtunicali sono completamente aperti, con libero flusso di sangue verso le vene emissarie. Nello stato eretto (**B**) il rilasciamento della muscolatura della parete dei sinusoidi e delle arteriole consente il massimo flusso all'interno degli spazi sinusoidali. La maggior parte delle venule viene compressa dall'espandersi dei sinusoidi. Anche le più grandi vene intermedie vengono schiacciate da questa distensione dei sinusoidi e dalla contemporanea rigidità della tonaca albuginea. Tutto ciò riduce al minimo la capacità venosa.

1. flaccida;
2. latente;
3. di tumescenza;
4. di completa erezione;
5. di erezione rigida;
6. di detumescenza.

Nella **fase flaccida** il sangue, che arriva al pene, viene continuamente drenato attraverso alcuni rami delle vene peniene. Esiste un meccanismo di cortocircuito che impedisce al sangue di riversarsi nelle lacune dei corpi cavernosi. Il flusso arterioso e venoso è molto basso in questa fase.

Nella **fase latente** (o di riempimento) aumenta il flusso nell'arteria pudenda interna, sia durante la fase sistolica sia durante quella diastolica, inducendo il riempimento dei corpi cavernosi. In questa fase inizia l'allungamento del pene.

Nella **fase di tumescenza** la pressione all'interno dei corpi cavernosi aumenta fino al raggiungimento della completa erezione, provocando in tal modo una diminuzione del flusso arterioso. Quando la pressione intracavernosa supera quella diastolica si ha il flusso solo nella fase sistolica.

Nella **fase di completa erezione** la pressione dell'arteria pudenda interna aumenta, ma è sempre lievemente inferiore a quella sistemica. Il flusso arterioso è sicuramente inferiore rispetto alla fase di riempimento, ma superiore alla fase iniziale flaccida. Sebbene i canali venosi siano per lo più compressi, il flusso venoso è lievemente maggiore rispetto alla fase flaccida.

Nella **fase di erezione rigida** (o scheletrica), in seguito alla contrazione del muscolo ischiocavernoso, la pressione intracavernosa aumenta fino a superare quella sistolica e, quindi, l'erezione diventa rigida. Durante questa fase pochissimo sangue passa attraverso l'arteria cavernosa, mentre le vene non scaricano più; tuttavia, la breve durata di questa fase, preserva da una possibile ischemia o danno tissutale.

Infine, nella **fase di detumescenza**, che avviene dopo l'eiaculazione o la cessazione degli stimoli erotici, la ripresa del tono simpatico provoca la contrazione della muscolatura liscia dei sinusoidi e delle arteriole, riducendo così il flusso arterioso fino ai livelli dell'iniziale fase flaccida; inoltre, riaprendosi i canali venosi, una notevole quantità di sangue viene espulsa dagli spazi sinusoidali. Il pene ritorna, quindi, nel suo stato flaccido.

Il **meccanismo dell'eiaculazione** è ancora più complesso del processo dell'erezione. In **una prima fase** le vescichette seminali si contraggono, "pompano" il loro secreto verso i dotti eiaculatori, come appare chiaro in radioscopia se si riempiono le vescicole con mezzo di contrasto. Nella **seconda fase** gli spermatozoi, accumulati nei dotti deferenti e nella coda dell'epididimo, vengono emessi attraverso le ampolle deferenziali. Nella **terza fase** le vescichette seminali si contraggono nuovamente e spingono ancora avanti il liquido che si è arricchito degli spermatozoi arrivati attraverso i deferenti.

Il meccanismo dell'eiaculazione richiede l'integrità del collo vescicale che, contraendosi, deve impedire il reflusso dello sperma in vescica. Questa fase è sotto l'influenza α -adrenergica del sistema simpatico. Quindi, se vengono asportati gli ultimi due gangli simpatici lombari, si produce un'eiaculazione retrograda. È probabile, infine, che anche la contrazione delle stesse vescichette seminali sia mediata dalle fibre α -adrenergiche. Esiste una piccola percentuale di uomini che non eiaculano affatto; in alcuni di essi vi sono cause evidenti, come una neuropatia diabetica o l'uso di farmaci ganglioplegici, mentre in altri la causa rimane.

FISIOLOGIA DELL'APPARATO UROGENITALE IN CIFRE

Quantità di ultrafiltrato: 130-180 litri nelle 24 ore.

Filtrato glomerulare renale (FGR):

- uomo 120 ml/min (± 25).
- donna 95 ml/min (± 20).

Flusso plasmatico renale (FPR): 625 ml/min.

Tm per il glucosio: 375 mg/min.

Riassorbimento netto giornaliero di alcune sostanze nel rene:

- Acqua: 98-99%
- Sodio: >99%
- Cloro: >99%
- HCO_3^- : 100%
- Potassio: 85-95%
- Urea: 40-50%

Pressione intraluminale dell'uretere: 0-5 cmH_2O ; durante la peristalsi: 20-80 cmH_2O .

Frequenza della peristalsi ureterale: 2-6 volte/min.

Vescica: si riempie alla velocità di 1 ml/min.

Pene: erezione dovuta all'iperafflusso arterioso (25-50 volte il flusso basale) e alla congestione venosa oscura.

CENNI DI SEMEIOLOGIA DELL'APPARATO UROGENITALE

C. Manno, G. Grandaliano, P. Martino, G.A. Saracino, P. Ditunno

SEMEIOLOGIA FISICA

Anamnesi

Come in tutte le altre branche della medicina, anche in *nefrologia e in urologia* l'anamnesi riveste un ruolo fondamentale e, pertanto, deve essere raccolta nel modo più accurato e preciso possibile; inoltre essa deve essere rivolta verso tutti gli altri organi e apparati che possono presentare segni e sintomi correlati o direttamente dipendenti dal quadro nefrologico (per es., glomerulonefriti secondarie) o urologico.

L'anamnesi deve essere condotta in un ambiente tranquillo, mettendo il paziente a suo agio, facendo *domande precise, chiare e semplici e utilizzando termini comprensibili da parte dell'ammalato*.

Infine, non si deve dimenticare che alcuni segni patologici come "urinare spesso e molto" possono significare per il paziente "urinare bene".

ANAMNESI FAMILIARE E FISIOLOGICA

È necessario esaminare alcuni aspetti che comportano la maggiore o minore frequenza di alcune malattie dell'apparato urogenitale.

- **Ereditarietà:** ematurie familiari, nefropatie ereditarie, malformazioni, neoplasie.
- **Sesso:** numero di gravidanze e tipo di parto (eventuali lesioni vescicali, uretrali o del piano perineale) per la donna, ostruzioni delle basse vie urinarie per l'uomo.
- **Età:**
 - **pediatrica:** sindrome nefrosica, nefropatie ereditarie, neoplasie renali e testicolari, vulvovaginiti, infezioni delle vie urinarie, reflusso vescico-ureterale;
 - **adulta:** nefropatie primitive e secondarie, neoplasie, cistiti, gestosi;
 - **geriatrica:** nefropatie vascolari o interstiziali, neoplasie (prostata, vescica, rene, pene), infezioni delle vie urinarie, disturbi anatomo-funzionali (distrofia vaginale, prolassi urogenitali, ostruzioni delle basse vie urinarie).

Inoltre è necessario indagare nel bambino sui ritardi di crescita sia staturale che ponderale (nefropatie, infezioni delle vie urinarie, malformazioni) e nell'adulto sulle abitudini alimentari (calcolosi), sull'attività lavorativa (neoplasie) e sull'abuso di farmaci (nefropatie da analgesici).

ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA

È utile indagare sulla presenza di focolai infettivi (nefriti), disturbi della vista e cefalea (ipertensione), nausea, vomito, anemia, perdita di peso e prurito (insufficienza renale).

Un'accurata indagine anamnestica deve cercare di stabilire:

- l'epoca di inizio della malattia;
- le modalità di esordio dell'affezione;
- il successivo decorso.

ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA

Alterazioni della minzione

La standardizzazione della terminologia delle funzioni del basso tratto urinario dell'International Continence Society (ICS, 2002) definisce:

- sintomi del basso tratto urinario (*lower urinary tract symptoms*, LUTS);
- segni suggestivi di disfunzioni del basso tratto urinario (*lower urinary tract dysfunction*, LUTD);
- osservazioni urodinamiche: fenomeni oggettivamente osservati e quantificati durante l'esame urodinamico (vedi dopo);
- condizioni: associazione di osservazioni urodinamiche e segni e/o sintomi del basso tratto urinario.

I LUTS si distinguono in:

- LUTS della fase di riempimento;
- LUTS della fase di svuotamento;
- sintomi post minzionali: sensazione di incompleto svuotamento, gocciolamento post minzionale;
- sintomi associati al rapporto sessuale: dolore vaginale alla penetrazione, secchezza vaginale, incontinenza urinaria;
- sintomi associati al prolasso degli organi pelvici: peso perineale, sensazione di ingombro, sensazione di "discesa" dei visceri, necessità di ridurre i visceri dislocati attraverso l'introito vaginale.

1. **LUTS del riempimento:** sono riferiti durante la fase di accumulo dell'urina in vescica.

- **Alterazioni della sensibilità vescicale:** la sensibilità vescicale (stimolo minzionale) può essere normale, ridotta, aumentata, assente, aspecifica (riempimento vescicale riferito come tensione o peso pelvico). In condizioni normali un adulto minzione circa 4-5 volte al giorno con un volume di circa 300 cm³ di urina a minzione. In presenza di stati patologici lo stimolo può essere assente (vescica neurologica) o frequente (infezioni delle vie urinarie, prostatite, ostruzione delle basse vie urinarie, aumentata produzione di urina).
- **Pollachiuria:** incremento della frequenza delle minzioni nelle 24 ore (normalmente non oltre 6-8 die).
- **Nicturia:** risveglio notturno dovuto alla necessità di minzione.
- **Urgenza:** stimolo improvviso, intenso e difficilmente procrastinabile a minzione.

2. **Incontinenza urinaria:** perdita involontaria di urina. L'incontinenza si può essere "da urgenza", se la perdita segue immediatamente l'urgenza minzionale, "da sforzo", se la perdita è dovuta ad improvvisi aumenti della pressione addominale in seguito a tosse, starnuti, sforzi; "mista" se coesistono le due forme; "da iperafflusso" (overflow-incontinenza) se la perdita è dovuta a sovradistensione della vescica.

- **Enuresi notturna:** minzione involontaria durante il sonno (il paziente si sveglia dopo avere urinato).

1. **LUTS dello svuotamento.** Sono riferiti durante lo svuotamento vescicale.

- Mitto indebolito.
- Mitto a ventaglio.
- Mitto intermittente.
- Esitazione preminzionale.
- Necessità di ponzare per urinare.
- Gocciolamento terminale.

I sintomi del basso tratto urinario sono poco specifici delle disfunzioni che li provoca: un mitto indebolito può essere causato da un'ostruzione cervico uretrale come da una ipocontrattilità detrusoriale. Una urgenza minzionale può essere causata da iperattività detrusoriale, ma anche da ipersensibilità vescicale.

Le alterazioni della fase di svuotamento della vescica possono portare alla ritenzione urinaria, che può essere acuta (impossibilità ad urinare con sensazione di pienezza vescicale e di necessità di svuotare la vescica) o cronica.

Alterazioni della quantità o della qualità dell'urina

Quantità

- **Poliuria:** la quantità dell'urina è superiore ai valori massimi fisiologici rapportati all'età del paziente. La poliuria può essere ipotonica, con emissione di molti litri di urina (10 litri), o isotonica (4-5 litri). Le cause più frequenti sono diabete mellito, diabete insipido, insufficienza renale cronica, pielonefrite, fase di ripresa delle uropatie ostruttive e delle nefropatie acute anuriche.
- **Oliguria:** la quantità della diuresi, inferiore ai valori fisiologici, è generalmente al di sotto di 300-400 ml nelle 24 ore.
- **Anuria:** arresto completo della diuresi. L'oligoanuria può associarsi all'edema (sindrome nefrosica, insufficienza renale acuta e cronica, organica o funzionale). Le cause dell'oligoanuria, sintomo caratteristico dell'insufficienza renale, possono essere funzionali o prerenali (oligoanuria ipertonica), organiche o renali (oligoanuria ipotonica), ostruttive o postrenali:
 - **prerenali:** alterazioni della circolazione generale da grave ipotensione arteriosa (shock ipovolemico, cardiogeno o settico), grave perdita ematica o deplezione idrosalina (emorragie, emolisi, ustioni, vomito, diarrea o altre perdite idriche, diminuito apporto di liquidi, vasocostrizione renale da farmaci);
 - **renali:** necrosi corticale, necrosi tubulare, ischemia renale prolungata, farmaci nefrotossici, altre nefropatie acute;
 - **postrenali:** ostruzione delle vie urinarie per calcoli, neoplasie vescicali o prostatiche, reflusso vescico-ureterale, traumi, ipertrofia prostatica, stenosi e valvole uretrali, compressione estrinseca di entrambi gli ureteri per tumori retroperitoneali o linfadenopatie o fibrosi.

Qualità

- **Ematuria:** è la presenza di sangue nelle urine e può essere **macroscopica** (visibile a occhio nudo) o **microscopica** (documentata mediante metodi di laboratorio). L'ematuria vera (presenza di globuli rossi) si distingue dall'**emoglobinuria** (presenza di emoglobina libera per cause emolitiche) grazie all'osservazione microscopica di globuli rossi nel sedimento urinario; inoltre, all'inizio della minzione l'aspetto dell'urina è torbido, mentre diventa limpido per sedimentazione degli eritrociti se l'urina è lasciata qualche ora in un recipiente. L'ematuria deve essere differenziata inoltre dall'**uretrorragia**, che consiste nell'emissione di sangue indipendentemente dalla minzione, e dall'**urina colorata in rosso** per assunzione di alimenti ricchi di purine, di vegetali (carote rosse) o di farmaci (antinfiammatori, antibiotici, anticonvulsivanti, anticoagulanti, miorilassanti, lassativi). A seconda della quantità di sangue, si possono osservare coaguli e diverse gradazioni del rosso: **rosso vivo, color coca-cola, color lavatura di carne**. Le cause dell'ematuria possono essere:
 - **renali:** ematurie familiari, glomerulonefriti, pielonefriti, tubercolosi renale, nefrolitiasi, neoplasie, traumi, biopsia renale;
 - **ureterali:** neoplasie, calcolosi, ureterite e periureterite;
 - **vescicali:** cistiti, calcolosi, traumi, neoplasie, diverticoli, corpo estraneo;
 - **uretrali:** uretrite, stenosi, calcolo, ulcerazione del prepuzio o del meato;
 - **prostatiche:** prostatite, ipertrofia, neoplasia;
 - **extrarenali:** malattie emorragiche e farmaci anticoagulanti, flogosi, neoplasie e fistole di organi adiacenti l'apparato urogenitale.
- Un orientamento generale della sede di origine dell'ematuria può scaturire dalla **prova di Guyon**; facendo urinare il paziente in tre bicchieri, si possono distinguere tre tipi di ematuria:
- **ematuria totale** o presenza di sangue in tutti i bicchieri: generalmente è di provenienza renale;
 - **ematuria terminale** o presenza nel terzo bicchiere: è di provenienza vescicale;
 - **ematuria iniziale** o presenza nel primo bicchiere: è di provenienza uretrale o prostatica.
- **Emoglobinuria:** presenza nelle urine di pigmenti ematici e assenza di globuli rossi. L'urina è limpida, presenta un colore rosso-bruno e, se lasciata in un recipiente, non mostra depositi di sedimento ematico e non muta di colore. Le cause più frequenti sono l'emoglobinuria occasionale (anemie emolitiche, favismo, incidenti trasfusionali) e le sindromi emoglobinuriche (emoglobinuria parossistica notturna, *a frigore* e da marcia).

- **Mioglobinuria:** presenza di mioglobina nelle urine conseguente a rapida distruzione delle cellule muscolari. Si osserva in tre condizioni:
 1. mioglobinuria parossistica idiopatica (esercizi fisici intensi e prolungati);
 2. sindrome da schiacciamento (traumi, necrosi muscolare posturale durante il coma);
 3. morbo di Haff (ingestione di pesci che contengono tossici miolitici).
- **Porfinuria:** presenza di porfirine nelle urine conseguente a porfiria congenita ed epatica (porfiria acuta intermittente, porfiria cutanea tarda, porfiria mista).
- **Piuria:** presenza di pus visibile nelle urine; si differenzia dalla **leucocituria** (globuli bianchi visibili soltanto al microscopio). La piuria alcalina si osserva nelle pielonefriti, cistiti, cistopieliti, uretriti e prostatiti. Caratteristica è la piuria acida della tubercolosi urogenitale. La piuria può presentarsi in modo continuo (infezione che si estende dal rene all'uretra) o intermittente (diverticolosi vescicale cronica, ritenzione vescicale cronica, calcolosi vescicale). L'origine della piuria può essere individuata con la prova dei tre bicchieri:
 - totale: presenza nei tre bicchieri (forma alta);
 - terminale: presenza nel terzo bicchiere (cistite, prostatite);
 - iniziale: presenza nel primo bicchiere (uretrite).
- **Chiluria:** emissione di urine lattescenti per la presenza di granuli di grasso, più spesso associata a linfa (linfo-chiluria).
- **Pneumaturia:** passaggio di gas nelle urine ed emissione nel corso della minzione.
- **Fecaluria:** da fistole urointestinali.
- **Idatiduria:** presenza nelle urine di scolici e vescicole proligere simili a bucce di uva bianca.

Dolore

È un sintomo soggettivo presente in molte malattie renali. Non vi è alcun rapporto tra entità del dolore e gravità della malattia; in alcune patologie, quali l'insufficienza renale, la tubercolosi o le neoplasie, il dolore può essere completamente assente; d'altro canto esso può essere molto intenso quando è dovuto alla distensione acuta di un viscere cavo (ostruzione ureterale, ritenzione acuta di urine in vescica).

Il **dolore renale** è localizzato a livello del XII angolo costovertebrale e può irradiarsi al fianco, anteriormente verso l'ombelico e verso il basso fino ai genitali esterni; si può presentare secondo due modalità: a tipo gravativo (continuo o intermittente) in regione lombare oppure a tipo colica renale.

Il **dolore gravativo lombare** non ha irradiazioni ed è dovuto alla tensione della capsula renale per il rapido rigonfiamento dei reni; si osserva nella glomerulonefrite acuta e nelle infiammazioni batteriche del parenchima, della pelvi o dei tessuti peripelici (pielonefriti acute).

Il **dolore a tipo colica renale** è di solito dovuto a una brusca distensione della pelvi per ostruzione ureterale di varia natura (calcoli, coaguli di sangue ecc.).

Il **dolore ureterale** deriva dalla distensione acuta della pelvi renale per un'ostruzione, oppure dallo spasmo della muscolatura dell'uretere. È un dolore a partenza dalla regione lombare che si irradia anteriormente e in basso ai quadranti addominali inferiori, allo scroto nell'uomo e alla vulva nella donna (Fig. 3.1).

Il **dolore vescicale** può essere dovuto a distensione della vescica (processi patologici ostruttivi o neurologici) o a stimolo irritativo (processi flogistici).

Il **dolore uretrale** può essere legato a processi patologici che interessano direttamente l'uretra (uretriti, calcolosi, neoplasie, stenosi, valvole) o essere indotto per irradiazione dalla vescica, dalle vescichette seminali o dalla prostata.

Il **dolore prostatico** è un sintomo vago e polimorfo; clinicamente non è sufficiente a definire una patologia a carico della prostata perché può far parte di un quadro morboso che ha colpito un altro organo o apparato. Il dolore prostatico è riferito come un senso di peso, di pienezza in sede rettale e perineale, talvolta con irradiazione al sacro.

Il **dolore testicolare** può presentare diverse caratteristiche:

- **gravativo:** riferito al testicolo interessato e con una buona remissione in posizione clinostatica (idrocele non infetto, massa cistica o neoplastica);

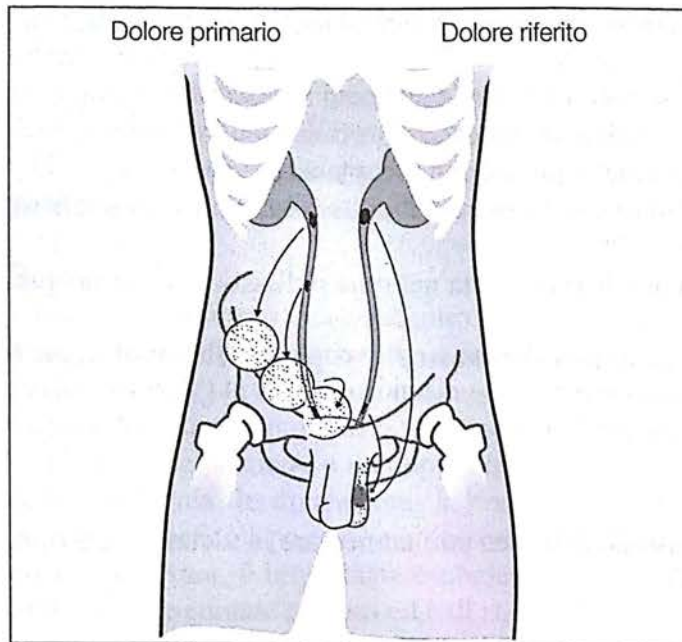


Figura 3.1 Distribuzione del dolore a seconda della sede d'ostruzione nell'uretere.

- **a insorgenza subdola:** si accentua gradualmente nel tempo (neoplasia);
- **a insorgenza acuta:** si accentua rapidamente (processo infiammatorio di didimo ed epididimo);
- **a insorgenza improvvisa e violenta:** torsione acuta del funicolo, trauma.

Disturbi sessuali

I disturbi sessuali nell'uomo si riferiscono a:

- disturbi dell'erezione;
- disturbi dell'eiaculazione;
- disturbi dell'appetito sessuale.

Esame obiettivo

RENE

Ispezione

Le regioni lombari, dove alloggiavano i reni, si presentano normalmente pianeggianti o lievemente concave dall'alto verso il basso. In alcune condizioni patologiche tale aspetto può essere modificato dalla presenza di:

- **tumefazioni:** ascessi renali e perirenali, idronefrosi e pionefrosi, voluminose cisti renali (reni policistici), neoplasie (tumore di Wilms nel bambino);
- **depressioni:** ectopia o ptosi del rene.

In caso di ascessi, la tumefazione renale occupa dapprima la loggia renale e successivamente si fa strada verso il basso, lungo il decorso del muscolo ileo-psoas, nella regione iliaca.

Palpazione

Essa permette di rilevare due aspetti:

1. **dolorabilità del rene:** evocabile con manovre atte a suscitare il dolore (piccoli colpi in regione lombare con il taglio della mano, o manovra di Giordano, oppure a pugno chiuso). Altri punti dolenti alla pressione in condizioni patologiche sono i seguenti:
 - vertebrale (processo spinoso della VI vertebra dorsale);
 - angoloscapolare (angolo della scapola);
 - costovertebrale (angolo tra XII costa e margine esterno della colonna);

- costomuscolare (angolo tra XII costa e margine esterno della massa muscolare lombare);
- costale (apice della XI costa);

2. **tumefazione del rene:** si possono rilevare le seguenti caratteristiche:

- estensione (varia con la natura e la fase evolutiva del processo morboso);
- forma (aspetto ovoidale allungato o più variabile in presenza di neoplasie e cisti);
- consistenza (duro-elastica nella norma, fluttuante in presenza di ascessi, cisti o idronefrosi, dura in caso di infiltrazioni neoplastiche);
- superficie (solitamente liscia, può presentarsi bernoccoluta nel rene policistico, nelle neoplasie, nella tubercolosi);
- mobilità respiratoria (nell'inspirazione profonda diminuisce o si perde il contatto con il rene);
- ballottamento (tipico delle tumefazioni renali).

Percussione

Il suono dell'area lomborenale è ottuso; l'estensione dell'area può aumentare in alcune condizioni (per es., rene policistico, neoplasie, idronefrosi).

Ascoltazione

Si rilevano soffi sistolici, premendo il fonendoscopio in regione paraombelicale, nella stenosi dell'arteria renale.

ORGANI PELVICI

Esplorazione rettale

È una parte fondamentale nella valutazione degli organi pelvici. In primo luogo si valuta il **tono dello sfintere anale**. In caso d'ipotonìa o d'ipertonìa deve essere sospettato un danno neurologico. In caso d'ipotonìa dello sfintere rettale è opportuno valutare l'integrità dell'arco riflesso nervoso sacrale elicitando il riflesso bulbocavernoso. Normalmente questo consiste nella contrazione dello sfintere anale quando il glande viene schiacciato tra due dita o tirando leggermente con un catetere uretrale tipo Foley. In caso di lesioni del midollo sacrale questo riflesso scompare. L'ipotonìa può essere dovuta anche alla presenza di diabete.

Si valuta, quindi, la **presenza di patologie della mucosa rettale come emorroidi interne, fistole, ragadi, tumori o stenosi**. Nell'uomo si passa successivamente alla **valutazione della ghiandola prostatica**. Di questa si valutano le dimensioni, la consistenza e la mobilità. Di norma la prostata ha le dimensioni e la forma di una castagna con l'apice rivolto verso il basso. Si distinguono due lobi laterali per la presenza di un solco verticale mediano. Questo solco, man mano che la ghiandola si ingrandisce assumendo una forma sferica, si appiatta e infine scompare. La consistenza della prostata è simile a quella dell'eminanza tenar in stato di contrazione. In caso di processi flogistici acuti o di uno stato di congestione (in assenza di rapporti sessuali) la consistenza si riduce. In presenza di calcificazioni, processi flogistici cronici specifici e di aree di neoplasia, la consistenza della prostata aumenta fino ad assumere una consistenza duro-lignea. La mobilità dell'organo è estremamente variabile da soggetto a soggetto. In caso di carcinoma prostatico con invasione dei tessuti periprostatici la ghiandola appare di solito fissa alle strutture circostanti. Le **vescichette seminali** non sono di norma palpabili. In caso di ostruzione dei dotti eiaculatori da carcinoma o da infezioni croniche della prostata o in presenza di flogosi o congestione delle vescichette seminali, queste diventano palpabili come due strutture allungate di consistenza cistica situate al di sopra della prostata.

GENITALI ESTERNI

Pene

Il glande e il solco balanoprepuziale vanno ispezionati per ricercare i segni di infezioni o di un tumore. Qualora la retrazione del prepuzio sia ostacolata si è in presenza di una **fimosi**. È impor-

tante segnalare la presenza sul glande di ulcere (da sifilide o carcinoma squamoso), di vescicole (infezione erpetica) o condilomi. Si nota anche la posizione del meato uretrale esterno: se è situato ventralmente si parla di *ipospadia*, se situato dorsalmente si parla di *epispadia*. In ambedue le condizioni è importante valutare le dimensioni del meato, che di solito è stenotico.

Con la palpazione del pene si possono mettere in evidenza nodosità lungo l'asta, che sono patognomiche della malattia di Peyronie.

Scroto

L'esame dello scroto viene eseguito prima in posizione supina e poi in piedi. Un'eventuale tumefazione scrotale deve essere sempre transilluminata. In caso di *idrocele* (una raccolta di fluido nella cavità vaginale) la luce verrà trasmessa attraverso lo scroto, mentre ciò non accade mai nelle tumefazioni provocate da tumori o versamenti ematici (*ematocele*).

L'esame dei testicoli e dell'epididimo è eseguito con ambedue le mani. Vengono valutati la presenza, la forma, le dimensioni, la consistenza e i rapporti dei testicoli e degli epididimi. Uno o ambedue i testicoli possono non essere presenti nello scroto; in questo caso, per porre diagnosi di *criptorchidismo*, è importante escludere la presenza di un testicolo retrattile che risulta palpabile nell'anello inguinale esterno ed è di solito riposizionabile nello scroto. È molto importante mettere in evidenza la presenza di un'area di indurimento a carico del testicolo, che va considerata, fino a prova contraria, come un tumore. L'epididimo va palpato per valutare la sua posizione in rapporto al testicolo. In caso di torsione testicolare l'epididimo è di solito palpato anteriormente al testicolo, invece che posteriormente come di norma. Un aumento delle dimensioni dell'epididimo o la presenza di aree d'indurimento possono essere dovuti a esiti di infezioni specifiche o non specifiche.

SEMEIOTICA FISICA

Anamnesi

Ereditarietà delle malattie renali.

Epoca di inizio della malattia: età pediatrica, adulta, geriatrica.

Presenza di focolai infettivi (nefriti).

Disturbi della vista e cefalea (ipertensione).

Nausea, vomito, anemia, perdita di peso e prurito (insufficienza renale).

Disturbi della quantità o della qualità delle urine

Stimolo alla minzione: assente, frequente.

Disturbi quantitativi: poliuria, oliguria, anuria.

Disturbi qualitativi della minzione: disuria, stranguria, tenesmo vescicale, pollachiuria, nicturia, enuresi, iscuria, iscuria paradossa, minzione imperiosa, minzione interrotta, minzione in due tempi, incontinenza.

Colore delle urine: ematuria (renale, ureterale, vescicale, uretrale, prostatica, extrarenale), emoglobinuria (occasionale, sindromi emoglobinuriche), mioglobinuria, porfirinuria, piuria.

Aspetto della minzione: mitto ruotato, elicoidale, deviato, debole, difetto di arresto volontario, sgocciolamento terminale.

Dolore: gravativo lombare, colica renale, vescicale, uretrale, prostatico, testicolare (gravativo, subdolo, acuto, improvviso e violento).

Esame obiettivo

Ispezione: tumefazioni, depressioni.

Palpazione: dolorabilità, tumefazione.

Percussione: aumentata estensione dell'area di ottusità (rene policistico, idronefrosi, neoplasie).

Ascoltazione: soffi sistolici in sede periombelica (stenosi dell'arteria renale).

Esplorazione rettale: emorroidi interne, fistole, ragadi, tumori o stenosi della prostata (dimensioni, consistenza, mobilità), vescichette seminali (palpabili in condizioni patologiche).

Genitali esterni: pene (ispezione del glande e del solco retroglandolare), scroto (idrocele, ematocele, criptorchidismo).

SEMEIOTICA DI LABORATORIO

Le malattie renali possono presentarsi con una o più sindromi renali, quali l'insufficienza renale acuta e cronica, la sindrome nefritica acuta, la sindrome nefrosica e la macroematuria intrinfettiva. In moltissimi casi, tuttavia, i primi sintomi possono consistere in anomalie urinarie isolate, associate o meno all'ipertensione arteriosa, che spesso vengono evidenziate in maniera occasionale in corso di indagini epidemiologiche nelle scuole o nei posti di lavoro, oppure durante visite di leva, per polizze assicurative o per altre patologie. In ogni caso la scarsità dei segni clinici rende necessario l'impiego di indagini laboratoristiche e strumentali indispensabili per ottenere la diagnosi eziopatogenetica e per valutare la morfologia e l'entità del danno renale, la prognosi e le indicazioni terapeutiche. L'indagine clinica conserva tuttavia la sua importanza per un primo orientamento e per guidare i successivi protocolli laboratoristici e strumentali che, in un'epoca di controllo dei costi e degli sprechi nella spesa sanitaria, non devono essere eseguiti in maniera indiscriminata.

Esami di laboratorio

Gli esami di laboratorio analizzano da un lato le caratteristiche fisico-chimiche e batteriologiche delle urine, dall'altro esplorano a livello ematico le funzioni escretorie, l'emodinamica renale (flusso plasmatico e filtrazione glomerulare) e la regolazione dell'equilibrio idroelettrolitico e acido-base.

FUNZIONE ESCRETORIA

Le capacità depurative sono valutate principalmente mediante il dosaggio dell'**azotemia** e della **creatininemia**.

Azotemia

- **Significato.** L'azotemia è la concentrazione di azoto presente nel sangue, a eccezione di quello contenuto nelle proteine; essa rappresenta quindi l'azoto non proteico (o residuo) ed è costituita al 50% dall'azoto ureico e al 50% dall'azoto non ureico (aminoacidi, creatina, guanidina, ammoniaca ecc.). L'urea è pertanto il principale catabolita azotato; per il suo basso peso molecolare (60 dalton), filtra liberamente a livello glomerulare ed è riassorbita in parte per diffusione a livello dei tubuli prossimale e distale. Viene sintetizzata a livello epatico e la sua concentrazione ematica dipende dal catabolismo delle proteine esogene ed endogene e dalla quantità che viene eliminata dal rene. Una piccola quota proviene dal riassorbimento dell'ammonio intestinale. A parità di filtrazione glomerulare la generazione dell'urea e, conseguentemente, l'azotemia dipendono dal contenuto proteico della dieta; se ne deduce che ***l'azotemia non è un indice esatto della funzione renale***. La generazione dell'urea (*urea nitrogen appearance*, UNA) è invece molto utile nella pratica clinica per la valutazione dell'introito dietetico di proteine e quindi dell'osservanza delle diete ipoproteiche nei pazienti con insufficienza renale. Infatti, in condizioni di equilibrio del bilancio azotato, cioè di pareggio tra sintesi e catabolismo delle proteine, l'apporto di azoto è dato dalla somma della generazione di urea (azoto ureico) e di azoto non ureico. Poiché la generazione dell'urea equivale all'eliminazione urinaria di azoto ureico (*urinary urea nitrogen*, UUN), mentre l'azoto non ureico (fecale e urinario) è sostanzialmente costante ($0,031 \text{ g} \times \text{kg}$ di peso corporeo), l'apporto di azoto può essere calcolato con la formula di Maroni:

$$\text{Apporto azotato (g/die)} = \text{UUN (g/die)} + (0,031 \text{ g} \times \text{kg peso corporeo})$$

L'apporto di proteine viene calcolato semplicemente moltiplicando l'apporto azotato per il fattore di conversione, che è 6,25.

- **Dosaggio.** Alcune metodiche dosano l'azoto ureico o BUN (*blood urea nitrogen*), mentre altre dosano l'azotemia, che è circa il doppio del BUN. Infine, alcuni laboratori dosano l'urea, il cui peso molecolare è circa due volte quello dell'azoto a essa legato e, quindi, ha un valore praticamente uguale a quello dell'azotemia.

- **Valori normali.** I valori di azotemia o di urea oscillano tra 22 e 46 mg/dl. Da tali valori, divisi per il fattore di conversione di 2,146, possono essere calcolati i livelli di BUN.
- **Valori patologici.** Con una normale dieta mista l'apporto di proteine è di circa 1 g/kg peso corporeo/die e la produzione di urea è di circa 20-25 g/die in un soggetto normale di 70 kg. Tale quantità viene normalmente eliminata con le urine e i livelli ematici sono stabili. La generazione dell'urea può aumentare in alcune condizioni extrarenali (farmaci steroidei e diuretici, riassorbimento intestinale di sangue, aumentato catabolismo di proteine endogene in corso di infezioni o cachessia, diete iperproteiche); in tali condizioni i livelli ematici possono superare i 50 mg/dl. A prescindere dalla generazione dell'urea, un aumento dei livelli ematici si ha in corso di danno renale con riduzione del filtrato glomerulare di almeno un terzo del normale (40 ml/min) e, quindi, nell'insufficienza renale acuta organica o funzionale e nell'insufficienza renale cronica. Nelle insufficienze renali acute oligoanuriche il rapporto tra azotemia e creatininemia (normalmente 20-30) si eleva a oltre 40. In corso di insufficienza renale l'apporto proteico deve essere ridotto, limitando l'assunzione di proteine vegetali e privilegiando quelle animali ad alto valore biologico e ricche di aminoacidi essenziali; inoltre, deve essere assicurato un adeguato apporto calorico, allo scopo di evitare il catabolismo delle proteine endogene e quindi una malnutrizione proteica e calorica.

Creatininemia

- **Significato.** La creatinina è una sostanza a basso peso molecolare (113 dalton) che deriva dal metabolismo muscolare per conversione non enzimatica di creatina e fosfocreatina, presenti per il 98% a livello muscolare; la sua produzione è scarsamente correlata alla dieta e all'esercizio fisico, mentre dipende dallo sviluppo delle masse muscolari. Essa passa liberamente attraverso il filtro glomerulare e non è riassorbita dal tubulo. Una piccola quota, che aumenta in corso di riduzione del filtrato glomerulare, è secreta a livello del tubulo prossimale, per cui la quantità escreta è maggiore di quella filtrata. La secrezione tubulare può essere ridotta, per un meccanismo di competizione, da alcuni farmaci come la cimetidina e il trimetoprim. Il valore della clearance della creatinina non corrisponde esattamente al valore del filtrato glomerulare renale (FGR) poiché il rapporto tra questi due valori oscilla tra 1,1 e 1,4 e aumenta con il ridursi del FGR, in relazione all'entità della secrezione tubulare che varia nel corso della malattia renale.
- **Dosaggio.** La creatinina può essere dosata nel sangue e nelle urine con una reazione colorimetrica che utilizza il reattivo di Jaffe (acido picrico in ambiente alcalino). Alcuni farmaci (cefalosporine) o altre sostanze (corpi chetonici e acido ascorbico), qualora presenti in quantità elevate, possono interferire nel dosaggio elevando falsamente il valore del 20%. Queste interferenze sono state eliminate con il metodo enzimatico della creatininasi o con l'uso dell'*autoanalyzer* che, pur utilizzando il reattivo di Jaffe, separa prima la creatinina da altre sostanze cromogene.
- **Valori normali.** Nel soggetto adulto i valori della creatininemia oscillano tra 0,8 e 1,3 mg/dl nell'uomo e tra 0,6 e 1,1 mg/dl nella donna.
- **Valori patologici.** La concentrazione plasmatica di creatinina è inversamente proporzionale al filtrato glomerulare; quando il FGR diminuisce al di sotto di 70 ml/min, si riduce l'escrezione di creatinina e quella prodotta si accumula nel plasma fino a che il carico filtrato eguaglia la velocità di produzione. Al contrario dell'azotemia, questo parametro bioumorale è più fedele e più sensibile per valutare l'inizio e la progressione del danno renale nella pratica clinica.

EMODINAMICA RENALE E CLEARANCE

L'emodinamica renale può essere studiata nella pratica clinica con la tecnica della *clearance*, basata sull'applicazione del principio di Fick che si riferisce alla scomparsa di una sostanza "marker" dal sangue dopo il suo passaggio attraverso il rene e la successiva comparsa nelle urine. La clearance renale di una sostanza corrisponde concettualmente alla quantità di plasma che viene depura-

ta dai reni di quella sostanza nell'unità di tempo ed è espressa dal rapporto tra la sua escrezione urinaria ($U \times V$) e la sua concentrazione plasmatica (P):

$$Cl = \frac{U \times V}{P}$$

Flusso plasmatico renale (FPR)

- **Significato.** Il FPR, o portata renale plasmatica, è la quantità di plasma che attraversa il parenchima renale funzionante. Esso è valutato mediante l'impiego di una sostanza, come l'acido para-amino-ippurico (PAI), che viene filtrata dal glomerulo, totalmente secreta dal tubulo e non riassorbita. Il suo indice di estrazione è pertanto uguale o vicino a 1 (massima estrazione) e la clearance renale di questa sostanza esprime la quantità di plasma circolante nel rene nell'unità di tempo. Poiché una parte del plasma circola nelle strutture non secernenti del rene (pelvi, tessuto adiposo ecc.), il PAI non viene completamente rimosso e quindi la sua clearance corrisponde al *flusso plasmatico renale effettivo (FPRE)*; dividendo quest'ultimo per l'*indice d'estrazione* del PAI, si ottiene il *flusso plasmatico renale totale (FPRT)*. Conoscendo il valore dell'ematocrito (Htc), si può calcolare il *flusso ematico renale (FER)* mediante l'applicazione della formula:

$$FER = FPR : (1 - Htc)$$

- **Dosaggio.** Si esegue mediante l'infusione endovenosa continua del PAI, la cui concentrazione ematica media di 2 mg/dl deve rimanere costante durante l'esame. Il FPR si ottiene dosando il PAI nel plasma e nelle urine e calcolandone la clearance. Poiché non tutto il PAI viene estratto dal rene, il valore ottenuto deve essere corretto con l'*indice di estrazione del PAI (E_{PAI})*. La formula è la seguente:

$$E_{PAI} = (A - V) : A$$

dove A e V corrispondono alla concentrazione di PAI rispettivamente nell'arteria e nella vena renale. L'indice di estrazione è uguale a 0,91, che corrisponde al 91% del plasma circolante nei reni depurato dal PAI in un minuto, mentre il 9% resta nel sangue venoso.

Il rapporto tra il valore della clearance del PAI (FPRE) e l'indice di estrazione della stessa sostanza corrisponde al FPRT:

$$FPRT = C_{PAI} : E_{PAI}$$

- **Valori normali.** Il FPR nell'uomo è di norma 654 ± 163 ml/min/1,73 m², mentre nella donna è 592 ± 153 ml/min/1,73 m². Nel bambino con età tra 6 mesi e 1 anno di vita è pari a circa la metà e raggiunge il valore dell'adulto all'età di 3 anni. Dopo i 30 anni il FPR si riduce progressivamente. I valori normali del FER sono circa il 20% del flusso cardiaco (1209 ± 256 ml/min/1,73 m²). Il rapporto FGR/FPR indica la *frazione di filtrazione (FF)*, cioè la frazione della portata plasmatica che viene filtrata dai glomeruli. Il valore normale è 19 (range: 16-22).
- **Valori patologici.** La riduzione della clearance del PAI (e quindi del FPR) si osserva nel collasso, nello shock, nel rene da stasi e nelle nefriti acute e croniche con estesa compromissione funzionale del parenchima renale. Quando la riduzione del FGR è secondaria alla compromissione del circolo la FF tende ad aumentare, mentre quando è dovuta a notevoli alterazioni del parenchima renale la FF tende a diminuire.

Filtrato glomerulare renale

- **Significato.** La valutazione del FGR è considerata l'indice più attendibile della funzione renale globale per i seguenti motivi:

- è proporzionale alla massa nefronica funzionante;
- è una misura diretta della funzione renale e si riduce prima della comparsa dei sintomi dell'insufficienza renale;
- le variazioni sono strettamente correlate alla gravità delle alterazioni strutturali. Nella pratica clinica il FGR è considerato equivalente alla clearance della creatinina plasmatica (C_{cr}). Poiché si tratta di una sostanza endogena, essa si misura mediante il dosaggio nel plasma o nel siero e nelle urine delle 24 ore, utilizzando la classica formula che rapporta l'escrezione urinaria alla concentrazione plasmatica (UV/P).

Nelle ricerche di carattere clinico un metodo per valutare la progressione del danno renale è la misura della velocità di riduzione del reciproco della creatininemia ($1/P_{cr}$), assumendo che essa rifletta la velocità di declino della C_{cr} e quindi del FGR. Gli argomenti a favore di tale misura sono l'accuratezza, la precisione, la semplicità e la convenienza. Tuttavia la creatinina non è un marker ideale del FGR, in quanto essa è escreta sia per filtrazione glomerulare sia per secrezione tubulare e quindi sovrastima il FGR a tutti i livelli di funzione renale. Inoltre, l'impiego dell'inclinazione della regressione lineare del $1/P_{cr}$ verso il tempo, come stima della velocità di declino del FGR, postula che le variazioni del $1/P_{cr}$ e del FGR siano costanti e proporzionali negli intervalli di tempo. Al contrario, nelle malattie renali progressive vi è molta variabilità tra i pazienti o nello stesso paziente per quanto concerne la generazione di creatinina, l'entità di secrezione tubulare e il tasso di eliminazione extrarenale della stessa. Per tutti questi motivi, eventuali variazioni della P_{cr} tra gruppi di pazienti o nello stesso individuo non necessariamente rappresentano una differenza della velocità di riduzione del FGR. Infine, occorre considerare che le velocità di declino del FGR non sempre sono costanti nel tempo. Recentemente le "Linee Guida per la pratica clinica nelle malattie renali croniche", elaborate dalla *National Kidney Foundation*, hanno dimostrato che il FGR può essere calcolato mediante semplici equazioni che utilizzano soltanto la concentrazione sierica della creatinina (S_{cr}) e alcune comuni variabili quali età, sesso, razza e dimensioni corporee. La misurazione della clearance della creatinina mediante la raccolta delle urine delle 24 ore è utile soltanto nei soggetti con notevoli variazioni della dieta (dieta vegetariana, supplementi di creatina) o della massa muscolare (amputazioni, grave malnutrizione). Tra le numerose equazioni proposte, quelle che hanno dimostrato maggiore accuratezza, precisione e applicabilità alla pratica clinica sono:

- negli adulti l'equazione di Cockcroft e Gault e l'equazione abbreviata dello studio sulla modificazione della dieta nelle malattie renali (*MDRD study*);
- nei soggetti pediatrici l'equazione di Schwartz e l'equazione di Counahan-Barratt;
- nei soggetti con trapianto renale l'equazione di Nankivell.

Tutte le equazioni sono derivate dalla misurazione diretta della creatininemia.

L'equazione di Cockcroft a Gault, che utilizza età, sesso e peso corporeo, è stata sviluppata allo scopo di predire accuratamente la clearance della creatinina piuttosto che il FGR e, pertanto, tende a sovrastimare di circa il 20% il FGR stesso, a causa di una quota di escrezione della creatinina per secrezione tubulare. L'equazione *MDRD study*, invece, ha incluso anche la razza (caucasica o afro-americana) ed è stata sviluppata allo scopo di predire il FGR standardizzato per la superficie corporea; tuttavia, la sua accuratezza non è stata ancora accertata in altre razze, come per esempio quella ispanica o altre popolazioni non statunitensi. Le equazioni sviluppate per soggetti in età pediatrica utilizzano l'altezza al posto del peso corporeo. L'equazione *MDRD study* è più difficilmente memorizzabile; tuttavia è possibile impiegarla mediante un collegamento Internet (www.kdoqi.org).

Le cinque equazioni da utilizzare sono pertanto le seguenti:

1. Equazione di Cockcroft-Gault

$$C_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo (kg)}}{72 \times S_{cr} \text{ (mg/dl)}} \times (0,85 \text{ nelle donne})$$

2. Equazione abbreviata *MDRD study*

$$\text{FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{S}_{\text{cr}})^{-1,154} \times (\text{età})^{-0,203} \times (0,742 \text{ nelle donne}) \\ \times (1,210 \text{ negli afroamericani})$$

3. Equazione di Schwartz

$$\text{C}_{\text{cr}} \text{ (ml/min)} = \frac{0,55 \times \text{altezza (cm)}}{\text{S}_{\text{cr}} \text{ (mg/dl)}}$$

4. Equazione di Counahan-Barratt

$$\text{FGR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,43 \times \text{altezza (cm)}}{\text{S}_{\text{cr}} \text{ (mg/dl)}}$$

5. Equazione di Nankivell

$$\text{FGR (ml/min)} = \frac{6,7}{\text{S}_{\text{cr}} \text{ (mmol/l)}} + \frac{\text{peso corporeo (kg)}}{4} - \frac{\text{urea (mmol/l)}}{2} - \frac{100}{\text{altezza (m}^2\text{)}} + (35 \text{ nell'uomo o } 25 \text{ nella donna})$$

La stima della progressione del danno renale richiede talora una misurazione più precisa del FGR. In alcuni studi clinici sperimentali questi parametri devono essere sostenuti da una più rigorosa valutazione, utilizzando i marker esogeni della filtrazione glomerulare.

La **clearance dell'inulina** è da tempo considerata il *golden standard* nella misura del FGR. L'inulina, un polimero del fruttosio (PM 5200 dalton) estratto da alcuni vegetali (carciofo, dalia e cicoria), rispetta tutti i criteri per un marker ideale di filtrazione per i seguenti motivi:

- grazie alle sue dimensioni e alla mancanza di carica elettrica e legami con le proteine plasmatiche, essa passa liberamente attraverso il filtro glomerulare e non si altera durante il passaggio dai capillari glomerulari allo spazio di Bowman;
- non è riassorbita, secreta, sintetizzata o metabolizzata a livello dei tubuli;
- è fisiologicamente inerte e non altera la funzione renale quando è somministrata per via endovenosa.

Gli svantaggi sono rappresentati dalla scarsa disponibilità commerciale di questa sostanza estrattiva, per cui talora è stata sostituita dal polifruuttosano-S (PM 3000 dalton), una sostanza estratta dalle alghe e con proprietà analoghe a quelle dell'inulina.

I più comuni marker di filtrazione glomerulare alternativi all'inulina sono alcuni radioisotopi, quali l'ipparan-¹³¹I, l'acido dietilentriaminopentacetico (DTPA)-^{99m}Tc e l'acido etilendiaminotetracetico (EDTA)-⁵¹Cr, tramite i quali è possibile ottenere la clearance separata dei due reni (nefroscintigrafia sequenziale). Tuttavia, sebbene la quantità di radioisotopo somministrato sia molto bassa, questi metodi non permettono misurazioni ripetute, non possono essere effettuati in gravidanza e richiedono attrezzature complesse di medicina nucleare. Allo scopo di evitare l'esposizione del paziente alle radiazioni, possono essere usate alcune sostanze contrastografiche quali lo iotalamato non radioattivo o lo ioexolo, che devono essere dosati con metodi di HPLC (*high-performance liquid chromatography*).

- **Dosaggio.** Il classico metodo della **clearance renale** ha l'inconveniente della necessità dell'infusione endovenosa costante per alcune ore e del posizionamento di un catetere vescicale per ottenere un'accurata raccolta urinaria. Il paziente deve essere a riposo e a digiuno notturno dalla sera precedente e, al risveglio, deve bere 500 ml di acqua allo scopo di stimolare una diuresi

adeguata. Dopo avere inserito due aghi-cannula in entrambi gli avambracci, una dose di carico di inulina, correlata allo spazio di distribuzione e al peso corporeo, viene iniettata in pochi minuti, seguita da una dose di mantenimento infusa a una velocità costante in maniera da ottenere un livello plasmatico adeguato. Alla fine di un periodo di equilibratura di circa 60 minuti, si effettuano i prelievi ematici e le raccolte urinarie a intervalli costanti, sui quali verrà successivamente dosata l'inulina.

I numerosi problemi legati all'esecuzione del classico metodo della clearance renale hanno suggerito la ricerca di metodi alternativi. I più usati sono la somministrazione di un singolo bolo d'inulina al posto dell'infusione continua e la minzione spontanea per evitare il fastidio della cateterizzazione vescicale. Inoltre, allo scopo di evitare i problemi legati a un'imprecisa raccolta urinaria può essere usato, dopo infusione a bolo o continua, il metodo della *clearance plasmatica*; essa si ricava per calcolo matematico dalla curva di scomparsa dell'inulina dal sangue, mediante numerosi dosaggi a intervalli di tempo definiti. Questo metodo ha un'ottima correlazione con la clearance renale, sebbene sovrastimi il FGR di circa il 15%.

- **Valori normali.** Quando i valori di creatininemia sono normali, la clearance della creatinina si avvicina a quella dell'inulina e quindi al FGR. I valori normali della clearance dell'inulina nel soggetto apparentemente sano, con età compresa tra i 20 e i 30 anni, sono compresi tra 120 e 130 ml/min/1,73 m². La variabilità dei valori tra diversi soggetti è dovuta a vari fattori:
 - nei soggetti normali il FGR è fortemente influenzato dalla dimensione dei reni e del corpo; tale variabilità è ridotta se il valore delle clearance è corretto in rapporto alla superficie corporea standard (1,73 m²) secondo la seguente formula:

$$\text{Clearance corretta} = \frac{\text{clearance stimata} \times 1,73 \text{ m}^2}{\text{superficie corporea}}$$

- nei soggetti normali il FGR si riduce con l'avanzare dell'età; nell'uomo la velocità di declino è approssimativamente 10 ml/min/1,73 m² per decade di età, dopo i 30 anni di vita; quindi il valore della clearance deve essere comparato con l'ambito di variabilità dell'età;
- nei soggetti normali il FGR è influenzato da numerosi fattori fisiologici quali la postura, l'esercizio fisico, i pasti, alcuni farmaci;
- nei soggetti nefropatici queste variabili sono più accentuate, per cui soltanto l'esecuzione di più dosaggi nello stesso individuo permette di rilevare una differenza critica. La differenza critica della clearance dell'inulina è all'incirca del 20% quando la comparazione è effettuata in un individuo in due tempi differenti e del 42% per dosaggi effettuati in due soggetti diversi.
- **Valori patologici.** La valutazione del FGR risulta importante nell'adeguare il dosaggio dei farmaci nei pazienti con insufficienza renale, nel post-trapianto e nella crisi di rigetto. La valutazione del FGR mediante la clearance della creatinina, effettuata ripetutamente in soggetti sani della stessa età, sesso e peso corporeo, presenta delle variazioni con un coefficiente del 15%; pertanto, in un soggetto sano di sesso maschile i valori normali oscillano tra 80 e 120 ml/min. Valutazioni ripetute del FGR con la clearance dell'inulina hanno dimostrato un coefficiente di variazione del 7,5%, mentre quello della creatininemia è dell'11%; pertanto, se il valore della creatininemia al primo dosaggio è 0,9 mg/dl, per dimostrare un cambiamento significativo si dovrà avere nelle misurazioni successive un valore <0,8 mg/dl o >1 mg/dl. Per dosaggi ripetuti è consigliabile seguire il valore della clearance della creatinina. Il coefficiente di variazione è del 6% quando si dosa la creatininemia nei pazienti con ridotta funzione renale.

REGOLAZIONE DELL'EQUILIBRIO IDROELETTROLITICO

Elettroliti plasmatici e urinari

I più importanti elettroliti valutati nella pratica clinica nefrologica sono: sodio, potassio, cloro, calcio e fosforo.

Il **sodio** (*Na*) è assunto in quantità variabili con gli alimenti, soprattutto sotto forma di cloruro di sodio; l'apporto normale di questo sale è di circa 10 g/die, corrispondenti a 3930 mg (171 mEq) di Na^+ . Esso viene eliminato in condizioni normali con le urine per circa l'80-90%, per cui il sodio urinario fornisce una buona stima della quota introdotta. Una minima quota viene escreta attraverso l'intestino e le ghiandole sudoripare. Il valore normale della natriemia è 137-143 mEq/l.

Il **potassio** (*K*) è presente per il 90% nelle cellule; la potassiemia varia da 3,1 a 4,2 mEq/l. L'apporto alimentare di K^+ è di circa 2-4 g/die, pari a 50-100 mEq, eliminati prevalentemente con le urine.

Il **cloro** (*Cl*) nel sangue oscilla tra 101 e 108 mEq/l. La cloremia segue di solito l'andamento della natriemia; un aumento indipendente si osserva in corso di acidosi metabolica.

Il **calcio** (*Ca*) si aggira tra 8,3 e 9,5 mg/dl. L'apporto alimentare è di circa 0,4-0,8 g/die.

Il **fosforo** (*P*) ha valori di 4,5-6,5 mg/dl nei bambini e 2,3-4,6 negli adulti. L'apporto alimentare è di 0,8-1,2 g/die.

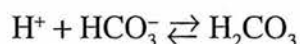
I livelli ematici del calcio e del fosforo sono spesso inversamente proporzionali e si autoregolano con un sistema di feedback reciproco. Entrambi vengono assorbiti a livello intestinale con gli alimenti. I cibi più ricchi di calcio sono i formaggi e i latticini, mentre il fosforo è contenuto maggiormente nella carne, nei latticini, nelle uova e nei cereali. La loro eliminazione avviene prevalentemente per via renale e i valori urinari sono notevolmente variabili. I fattori che influenzano i livelli ematici e l'escrezione urinaria di Ca e P sono:

- paratormone;
- calcitonina;
- glucagone;
- diuretici tiazidici;
- iperfosforemia (induce ipocalcemia e ipocalciuria);
- ipofosforemia (induce ipercalcemia e ipercalciuria);
- neoplasie primitive o secondarie delle ossa, mieloma multiplo, immobilizzazione prolungata, intossicazione da vitamina D, sarcoidosi (inducono ipercalcemia).

Equilibrio acido-base

Il pH del sangue arterioso oscilla entro un ambito ristretto (7,38-7,42) in quanto è regolato da processi tampone intra- ed extracellulari connessi alla fisiologia respiratoria e renale. Questi processi permettono all'organismo di eliminare giornalmente sia acido carbonico (sotto forma di CO_2 volatile) sia acidi non volatili e lo difendono dall'eventuale somministrazione in eccesso di acidi o alcali.

Il sistema tampone più importante nell'organismo è costituito da una base, il bicarbonato (HCO_3^-), e da un acido, l'acido carbonico (H_2CO_3), che sono in equilibrio tra loro:



La concentrazione dell'acido carbonico, che si dissocia anche in H_2O e CO_2 , è regolata dall'escrezione di CO_2 dai **polmoni** e di bicarbonati dai **reni**. Non si hanno modificazioni del pH se il loro rapporto si mantiene costante.

La prima linea di difesa contro l'eccesso di acidi o alcali è rappresentata da questo sistema tampone e da altri sistemi analoghi. Successivamente interviene l'apparato respiratorio, dove l' H_2CO_3 è in equilibrio con la CO_2 che viene eliminata attraverso i polmoni. Le alterazioni dell'eliminazione di CO_2 a livello respiratorio, causano uno stato di acidosi o alcalosi. Le stesse modificazioni si possono osservare a seguito di condizioni patologiche renali che alterano la concentrazione plasmatica di HCO_3^- . L'intervento di uno o dell'altro apparato in difesa del pH impedisce una sua oscillazione ampia. In particolar modo, il rene interviene con tre meccanismi:

- riassorbimento tubulare dei bicarbonati filtrati a livello glomerulare;
- escrezione degli acidi fissi (acidità titolabile);
- secrezione tubulare di ammoniaca (NH_3) e idrogenioni (H^+) sotto forma di ioni ammonio (NH_4^+).

L'equilibrio acido-base e il suo controllo renale possono essere studiati valutando l'emogasanalisi arteriosa, il pH urinario e l'eliminazione urinaria di bicarbonati, di acidi fissi e di sali ammoniaci, sia in condizioni basali che dopo carico di acidi o basi. Nella pratica clinica la valutazione più comunemente usata è quella dell'emogasanalisi.

L'**emogasanalisi** misura il pH e la pressione parziale di ossigeno (P_{O_2}) e anidride carbonica (P_{CO_2}) su plasma arterioso prelevato senza contatto con l'aria. Il pH fisiologico è circa 7,38-7,42, la P_{CO_2} è 36-44 mmHg; la stima di questi parametri permette di ottenere indirettamente la concentrazione dei bicarbonati (valori normali 22-26 mEq/l) mediante l'**equazione di Henderson-Hasselbalch**:

$$pH = 6,1 + \log(HCO_3^-/CO_2)$$

I bicarbonati possono essere misurati anche direttamente mediante il dosaggio della CO_2 totale che comprende i bicarbonati, l'acido carbonico e la CO_2 fisicamente disciolta; questi ultimi due sono in equilibrio tra loro.

Il **pH arterioso** si misura determinando le variazioni di potenziale di un elettrodo immerso nel plasma; qualora i bicarbonati siano dosati direttamente, il pH può essere calcolato in base al rapporto tra acido carbonico libero e bicarbonati, mediante l'equazione di Henderson-Hasselbalch. In condizioni fisiologiche l'organismo tende a produrre valenze acide che vengono neutralizzate dai sistemi tampone per mantenere costante il pH necessario alle normali reazioni metaboliche; il consumo di basi del sistema tampone viene riequilibrato dai polmoni e dai reni mediante l'eliminazione di CO_2 e acidi. In condizioni patologiche l'equilibrio può essere modificato dall'apporto esogeno di sostanze acidificanti o alcalinizzanti, da anomalie metaboliche che comportino un'aumentata produzione o perdita di acidi o basi e una ridotta o aumentata escrezione di acidi da parte degli emuntori fisiologici.

Il pH del sangue arterioso è 7,40 e quello del sangue venoso è inferiore di 0,02 unità. Un aumento o una diminuzione oltre i limiti della variabilità definiscono uno stato di alcalosi o di acidosi. Le cause possono essere respiratorie o metaboliche. La valutazione della bicarbonatemia serve a stabilire se le alterazioni sono dovute a cause respiratorie o metaboliche. La misura del pH serve a valutare se questo equilibrio è compensato (pH normale) o scompensato. L'insufficienza respiratoria con o senza ipoventilazione causa una ritenzione di CO_2 e quindi acidosi; la bicarbonatemia si eleva sia per la legge d'azione di massa, sia perché il rene risparmia bicarbonati per equilibrare l'accumulo di acido carbonico e impedire modificazioni del pH. L'inverso si ha in caso di iperventilazione e riduzione della CO_2 , condizione in cui il rene elimina più bicarbonati. Nell'acidosi metabolica vi è una ritenzione di acidi con conseguente consumo di bicarbonati, mentre nell'alcalosi metabolica vi è un accumulo di essi. In definitiva, l'acidosi respiratoria e l'alcalosi metabolica si accompagnano a un aumento della bicarbonatemia, mentre l'alcalosi respiratoria e l'acidosi metabolica si associano a una riduzione. Le variazioni della bicarbonatemia senza modificazioni del pH definiscono gli stati di alcalosi e acidosi compensati.

L'**anidride carbonica** è trasportata nel sangue sia in forma gassosa sia in forma disciolta o soluzione acquosa, la cui entità dipende dalla sua pressione parziale. Nel soggetto normale la P_{CO_2} è 36-44 mmHg, mentre la quantità disciolta è circa 1,2 mmol/l. Alla normale temperatura corporea di 37 °C, la quantità di CO_2 disciolta nel plasma è data dalla seguente formula:

$$(CO_2)_{dis} = 0,03 \times P_{CO_2}$$

Un aumento della P_{CO_2} si ha negli stati di ipoventilazione alveolare, mentre in corso di iperventilazione si ha ipocapnia e alcalosi respiratoria.

L'**ossigeno** è presente nel sangue in soluzione e in combinazione con l'emoglobina contenuta nei globuli rossi. In entrambi i casi la quantità dipende dalla pressione parziale arteriosa di O_2 che è in equilibrio con l'aria alveolare; la P_{O_2} alveolare è maggiore di quella arteriosa. La capacità e il

contenuto di O_2 dipendono dalla quantità eritrocitaria di emoglobina e si riducono nell'ipossia anemica, mentre la P_{O_2} e la saturazione in O_2 sono in rapporto con l'efficienza della respirazione e diminuiscono nell'ipossia anossica (insufficienza respiratoria scompensata). In condizioni normali la P_{O_2} è 95 mmHg e la saturazione di O_2 è del 98%.

- **Diagnosi di alterazione dell'equilibrio acido-base.** L'esistenza di un disordine dell'equilibrio acido-base deve essere ipotizzata in presenza di un'alterazione del pH ematico, della P_{CO_2} e della concentrazione dei bicarbonati (Fig. 3.2). Una volta che siano stati verificati i valori per mezzo dell'equazione di Henderson-Hasselbalch, si può procedere a identificare il processo responsabile dell'alterato equilibrio acido-base.

Se la concentrazione dei bicarbonati è bassa e quella del cloro è alta si deve sospettare la presenza di un'alcalosi respiratoria cronica o di un'acidosi metabolica ipercloremica. Per differenziarle occorre osservare il valore del pH, che risulta alto nel primo caso e basso nella seconda condizione.

L'acidosi respiratoria cronica e l'alcalosi metabolica sono caratterizzate da elevata bicarbonatemia e bassa concentrazione di cloro; anche in queste due condizioni il pH differenzia le due forme. Tuttavia in molte condizioni cliniche queste alterazioni sono miste e pertanto spesso non ricadono nella mappa indicata nella figura 3.2. I valori che si osservano al di fuori del nomogramma sono alterazioni miste dell'equilibrio acido-base.

ESAME DELLE URINE

La spia più importante che permette a un medico di valutare grossolanamente la funzione renale è la stima della quantità delle urine delle 24 ore, che oscilla tra un litro e due litri al giorno in rapporto all'età. Inoltre, l'adeguatezza di tale funzione è indicata dall'analisi qualitativa delle urine che dà una valutazione sulle due strutture del rene, il glomerulo e il tubulo. Alcune anomalie urinarie, come la presenza della proteina di Bence-Jones, non sono necessariamente un indice di danno renale; infatti la proteinuria di Bence-Jones è dovuta al passaggio nelle urine di un'abnorme quantità di proteina anomala prodotta e secreta dalle plasmacellule nel circolo ematico.

Caratteri fisici delle urine

- **Quantità.** La raccolta delle urine deve iniziare preferibilmente al mattino dopo avere svuotato completamente la vescica e scartato le urine della prima minzione. Nelle ore successive la raccolta deve essere effettuata in un contenitore graduato, contenente un antifermentativo, sino al compimento delle 24 ore. Dopo avere valutato la quantità, una piccola parte è portata in laboratorio per valutazioni quali la proteinuria delle 24 ore, il dosaggio della creatinuria per ottenere la clearance della creatinina (valore del FGR), il dosaggio degli elettroliti urinari, la ricerca del bacillo di Koch (BK) e il dosaggio di sostanze promotrici (calcio, acido urico, acido ossalico) e inibitrici (magnesio, citrato, solfato) la formazione di calcoli renali. Se la quantità delle urine è superiore a 2 litri è presente una **poliuria**, se è inferiore a mezzo litro un'**oliguria**. Ovviamente la quantità dell'urina è rapportata alla quantità di liquidi e alimenti introdotti. La valutazione della diuresi è importante nei casi di insufficienza renale acuta, sia nella fase oligurica sia in quella poliurica, nell'insufficienza renale cronica per conoscere le varie fasi evolutive della malattia e nel decorso postoperatorio per valutare la quantità di liquidi eliminati dopo somministrazione per via endovenosa.
- **Aspetto.** Le urine torbide subito dopo la minzione possono essere dovute alla presenza di abnormi quantità di urati, fosfati, ossalato di calcio, muco-pus (precipita al fondo del raccoglitore), pus (rimane in sospensione), albumina (presenza di grosse bolle durante il travaso), grassi (chiluria), batteri, leucociti, emazie. Anche le urine limpide durante la raccolta possono diventare torbide dopo un certo periodo per precipitazione di urati (rossiccio e polverulento), di fosfati (biancastro e polverulento), di muco (bianco-grigiastro e fioccoso), di fibrina (agglomerati), di emazie (rosso vivo o color coca-cola).

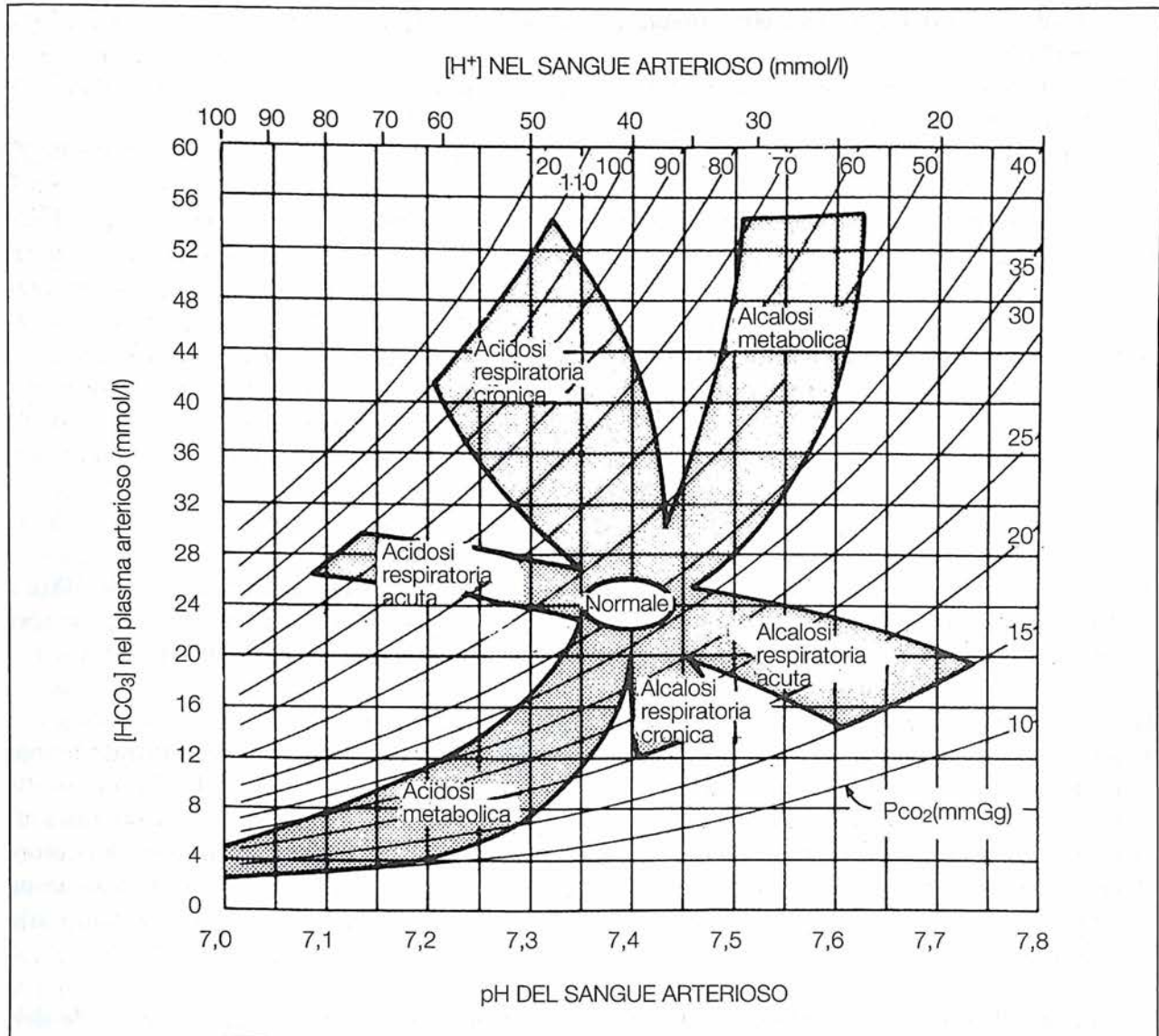


Figura 3.2 Nomogramma acido-base. Sono illustrati i limiti di confidenza del 95% per la compensazione respiratoria e metabolica nei disturbi primari dell'equilibrio acido-base.

- **Odore.** È tenue e *sui generis*; diventa più marcato dopo un certo periodo di tempo per la formazione di acidi volatili. L'odore è sgradevole in presenza di urina infetta: può essere ammoniacale (presenza di germi che scindono l'urea), di uova marce (idrogeno solforato nella piuria da *Escherichia coli*) o putrido (per disfacimento di sostanze organiche come nelle neoplasie e nelle raccolte ematiche). L'odore può anche essere: dolciastro e acre (fermentazione alcolica del glucosio nel diabete); aromatico (acetonuria); particolare (dopo assunzione di medicamenti o alimenti).
- **Colore.** Giallo o giallo-ambra per la presenza di urocromi e altri pigmenti. Il colore giallo diventa più chiaro nella poliuria, più carico nell'oliguria.

Le urine assumono un colore **giallo intenso** o **arancione** in presenza di:

- urobilina (disfunzione epatica o abnorme elevazione del ricambio emoglobinico);
- bilirubina (compare prima dell'ittero);
- farmaci (purganti, antipiretici, antibiotici).

Il colore **rosso** o **rossastro** si osserva in presenza di:

- stati febbrili (eliminazione di urati);

- ematuria, emoglobinuria, mioglobinuria;
- porfiria;
- cardiopatia scompensata e rene da stasi;
- farmaci (antipiretici);
- alimenti (carota rossa);
- flussi mestruali.

Il colore *verde* o *verdastro* si può riscontrare in alcune condizioni:

- itteri intensi (presenza di biliverdina);
- intossicazione da acido fenico;
- uso di farmaci (sulfamidici, resorcina, acido salicilico).

Il colore *bruno* o *nero* è presente in caso di:

- emoglobinurie e porfinurie;
- alcaptonuria;
- melanuria.

Il colore *blu* o *azzurro* è dovuto alla presenza nelle urine di:

- blu di metilene;
- azzurro d'indaco.

- **Peso specifico:** il valore è compreso tra 1015 e 1025, ma può subire oscillazioni (da 1002 a 1035) in rapporto alla quantità di acqua e di sali introdotti o eliminati. L'aumento del peso specifico può essere dovuto alla presenza di proteine, glucosio e chetoacidi nelle urine.

Caratteri chimici delle urine

- **Reazione.** Il pH urinario è acido (oscilla tra 4,5 e 7,0) e dipende dalla presenza di fosfato monobasico e acidi liberi (acido urico, acido lattico, acido ippurico). Nelle urine delle 24 ore oscilla tra 5 e 6. Generalmente è misurato con un reagente posto su una striscia (stick) che misura l'attività o la concentrazione degli ioni idrogeno; il valore è espresso da una variazione del colore che va dal giallo-arancio (basso pH) al blu (alto pH). È consigliabile misurare il pH sulle urine appena emesse prima che avvenga una contaminazione microbica; anche il contatto con l'aria può far variare il pH.

L'acidità dell'urina è importante perché esprime il mantenimento della regolazione renale dell'equilibrio acido-base. Un difetto dell'acidificazione urinaria è presente quando il pH urinario è maggiore di 5,5 e la bicarbonatemia è ridotta.

Un aumento fisiologico dell'acidità si osserva:

- nel digiuno prolungato per aumentato catabolismo delle proteine endogene;
- durante il sonno per riduzione della ventilazione polmonare e conseguente ritenzione di CO₂;
- nelle diete ricche di proteine e grassi;
- nell'esercizio muscolare intenso.

Un aumento fisiologico dell'alcalinità si osserva:

- dopo il risveglio per aumento della ventilazione polmonare;
- dopo i pasti per variazioni della ventilazione;
- nelle diete vegetariane.

Le variazioni patologiche verso l'acidità si riscontrano:

- durante l'emissione di carichi abnormi di urati (gota, emopatie, farmaci uricosurici);
- durante la somministrazione di farmaci acidificanti.

Le variazioni patologiche verso l'alcalinità si osservano nelle seguenti condizioni:

- alcalosi metabolica;
- somministrazione di farmaci alcalinizzanti;

- urine infette da germi ureasi-positivi che producono ammoniaca;
- insufficienza renale cronica;
- deficit tubulare primitivo (sindrome di Fanconi) e secondario (pielonefriti, trapianti).

Costituenti anormali

Il dosaggio semiquantitativo di alcuni costituenti delle urine può essere effettuato con le strisce (stick) in commercio che permettono di visualizzare la presenza di glucosio, corpi chetonici, proteine, bilirubina, emoglobina, esterasi leucocitarie e nitriti batterici. Le variazioni di colore di ogni segmento della striscia relativo alla sostanza da evidenziare dimostra la sua presenza o assenza.

La **glicosuria** è conseguente alla presenza di tassi ematici elevati di glucosio (diabete mellito, uso protratto di steroidi, infarto del miocardio) o a un difetto enzimatico nel riassorbimento del glucosio a livello del tubulo prossimale (diabete renale). Si possono osservare **false glicosurie** per la presenza nelle urine di sostanze con potere riducente quali acido urico, lattosio, pentosio, fruttosio, galattosio, salicilici, piramidone, estrogeni sintetici ecc. La presenza di glucosio nelle urine favorisce le infezioni delle vie urinarie. La presenza di corpi chetonici nelle urine è dovuta a un'acidosi metabolica; si osserva specialmente nei bambini durante uno stato febbrile, nel digiuno prolungato o nelle diete povere di carboidrati. La chetonuria deve essere sempre sospettata in un bambino con vomito incoercibile.

La **bilirubina**, presente nelle urine sotto forma di urobilina, si osserva negli itteri primitivi e secondari.

La **microematuria**, l'**emoglobinuria**, la **mioglobinuria**, la **chiluria**, la **pneumaturia**, la **fecaluria** e l'**idatiduria** sono state descritte in precedenza.

Proteinuria

La proteinuria elevata è indice di una seria malattia renale. La quantità di proteine eliminate nelle 24 ore si aggira intorno ai 100-300 mg, quantità non dosabile con i comuni stick in commercio. Il 60% della **proteinuria fisiologica** proviene dai 10-15 kg di proteine sieriche che attraversano i reni nell'arco della giornata; la restante quantità deriva dal tessuto renale e dalle vie urinarie. Il mancato passaggio delle proteine plasmatiche attraverso il filtro glomerulare è dovuto al loro peso molecolare, alla dimensione e alla loro carica elettrica negativa, che è analoga a quella presente sulla membrana basale, per cui esse vengono respinte per un fenomeno fisico.

La quantità fisiologica di proteine presenti nelle urine è costituita da piccole quote di provenienza plasmatica (albumina, transferrina, frammenti di γ -globuline, catene leggere kappa e lambda, β_2 -microglobulina) e da proteine di provenienza dalle vie urinarie (IgA secretorie, proteina di Tamm-Horsfall, urochinasi).

Un'aumentata quantità di proteine nelle urine può essere causata da diversi fattori:

- danno glomerulare con alterata distribuzione delle cariche elettriche e aumentata dimensione dei pori della membrana basale (**proteinuria glomerulare**);
- danno tubulare con ridotto riassorbimento di alcune piccole proteine, come le microglobuline (**proteinuria tubulare**); normalmente esse attraversano il filtro glomerulare per il loro ridotto peso molecolare e sono in gran parte riassorbite a livello tubulare;
- aumentato passaggio di piccole proteine che attraversano il filtro glomerulare (**proteinuria da iperproduzione**); esse sono prodotte in maggior quantità in alcuni processi patologici (proteinuria di Bence-Jones nel mieloma);
- presenza di proteine di provenienza dall'uroepitelio.

Le condizioni in cui si può osservare la proteinuria sono:

- funzionali (ortostasi, da sforzo, gravidanza, stati febbrili, postprandiale);
- prerenali (mieloma, ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca);
- renali (glomerulopatie, tubulopatie).

Il dosaggio *semiquantitativo* della proteinuria è effettuato con le strisce in commercio (dipstick per proteine totali o albumina) che indicano con approssimazione la quantità mediante il viraggio del colore; con questo tipo di dosaggio si possono osservare falsi positivi quando il pH delle urine è >7,0.

I vantaggi di questa metodica sono:

- sensibilità a piccole quantità di proteine con carica negativa (albumina);
- esecuzione rapida e semplice;
- scarsa interferenza di altre sostanze.

Uno svantaggio del test è l'assenza di positività per proteine con cariche positive come le catene leggere. Il limite minimo per svelare la proteinuria con lo stick è 10-20 mg/dl.

I pazienti con dipstick positivo devono essere sottoposti al dosaggio quantitativo sulle urine delle 24 ore, che vanno raccolte in modo corretto per evitare sotto- o sovrastime. Secondo le "Linee Guida per la pratica clinica nelle malattie renali", in molte circostanze la raccolta delle urine delle 24 ore non è necessaria. È sufficiente raccogliere un campione, preferibilmente le prime urine del mattino, ed effettuare il dosaggio del rapporto urinario (espresso in mg/g) tra proteine totali e creatinina o tra albumina e creatinina. Negli adulti, in cui prevalgono malattie glomerulari, diabete e ipertensione, è preferibile il rapporto albuminuria/creatininuria, mentre nei bambini non diabetici, in cui oltre alle malattie glomerulari predominano le nefropatie tubulari o tubulo-interstiziali, è preferibile utilizzare il rapporto proteinuria totale/creatininuria.

Il dosaggio quantitativo della proteinuria può essere effettuato con metodiche torbidimetriche (precipitazione delle proteine con acido tricloroacetico o acido solfosalicilico e valutazione della torbidità della soluzione) o colorimetriche applicate al precipitato ottenuto ugualmente con l'acido tricloroacetico al 3%. Oltre a una certa variabilità dei risultati, è utile tenere presente che possono esservi falsi positivi quando il paziente assume alcuni farmaci come antibiotici (cefalosporine, penicilline), antidiabetici orali (sulfonamidi) e mezzi di contrasto iodato; falsi negativi si possono ottenere con le urine alcaline.

Le proteine urinarie possono essere analizzate con l'elettroforesi dopo avere concentrato le urine. Il migliore metodo è quello sottovuoto perché le sostanze ad azione osmotica possono penetrare nel tubo di dialisi che contiene le urine e alterare il tracciato elettroforetico. Le urine, concentrate e depositate su una membrana di acetato di cellulosa, dimostrano diversi tracciati (Fig. 3.3):

- **glomerulare**: l'aspetto del tracciato evidenzia la presenza di albumina e transferrina (selettiva) o anche γ -globuline (non selettiva), per cui esso si avvicina a quello del siero;
- **tubulare**: il picco dell'albumina è molto ridotto e prevalgono le microproteine nell'area α_1 e γ ; è frequente la presenza della β_2 -microglobulina;
- **glomerulotubulare** (misto): si ha in caso di lesioni istologiche di entrambe le strutture;
- **mielomatoso**: si evidenzia il picco della proteina di Bence-Jones che è successivamente identificato con la tecnica dell'immuno-elettroforesi o dell'immunofissazione.

È necessario tenere presente che nelle urine normali sono presenti le catene leggere in una concentrazione variabile da 1 a 7 mg/die. Le catene leggere attraversano il filtro glomerulare come monomeri (PM 22000 dalton) o dimeri (PM 44000 dalton), in parte degradati a livello tubulare. Quando vi è un'abnorme produzione di catene leggere (malattie linfoproliferative), esse circolano nel sangue e, passando attraverso il filtro glomerulare, si ritrovano in gran quantità nelle urine (proteinuria di Bence-Jones).

Il danno glomerulare iniziale può essere valutato con il dosaggio della **microalbuminuria**. L'albumina urinaria può essere accuratamente valutata con metodiche di immunodiffusione radiale o ELISA (*enzymatic linkage immunoassay*) quando la sua escrezione è <200 μ g/min. I valori normali di albumina urinaria sono riportati nella tabella 3.1.

La microalbuminuria può essere transitoria o permanente; la sua presenza transitoria (>30

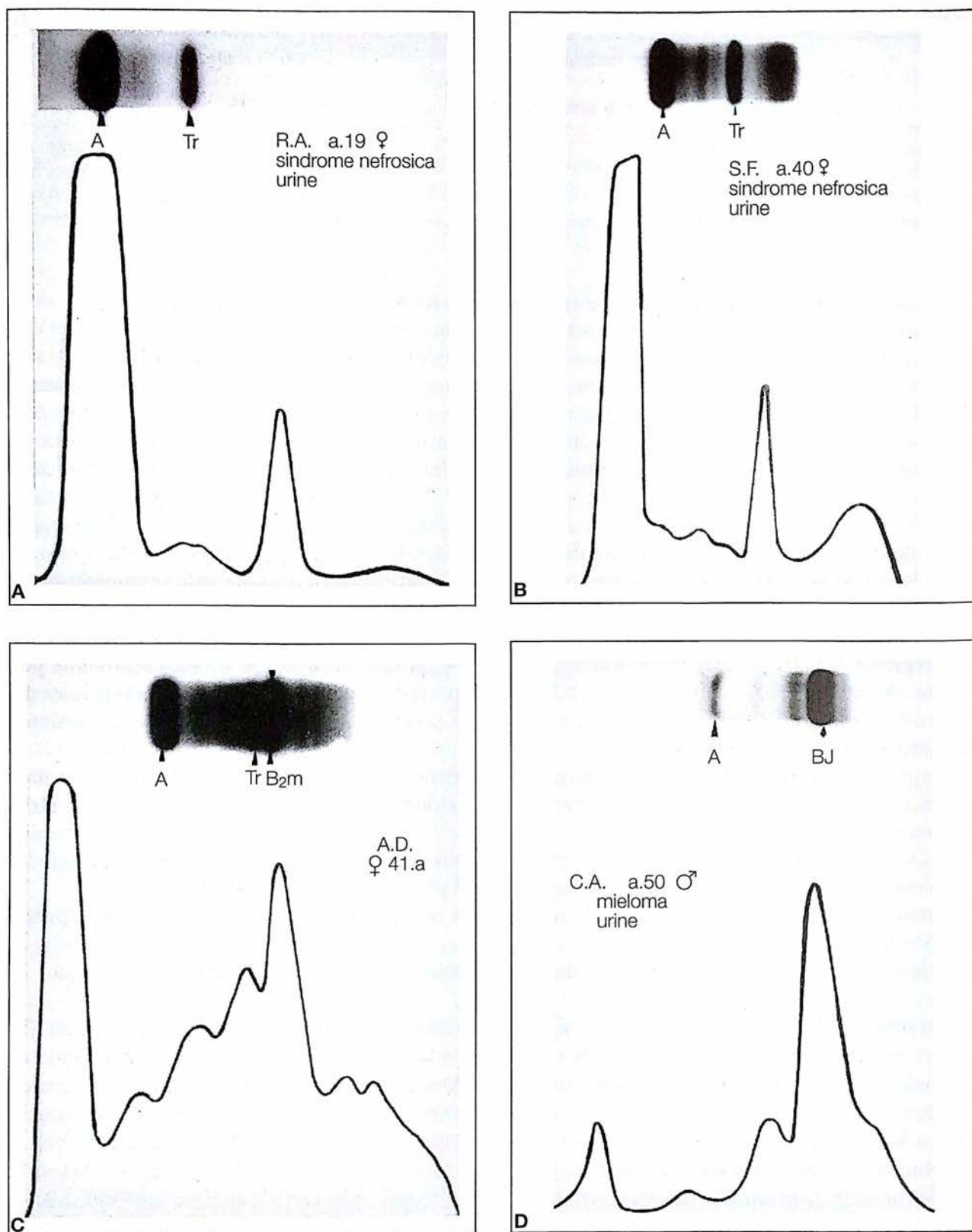


Figura 3.3 Differenti tracciati elettroforetici della proteinuria. **(A)** Proteinuria glomerulare selettiva, caratterizzata dalla presenza di albumina (A) e transferrina (Tr); è particolarmente presente nella sindrome nefrosica a lesioni minime. **(B)** Proteinuria glomerulare non selettiva caratterizzata dalla presenza di A, Tr e γ -globuline; si osserva nella glomerulosclerosi focale, nella glomerulonefrite membranosa e nella glomerulonefrite membrano-proliferativa. **(C)** Proteinuria mista (glomerulotubulare), che evidenzia la presenza di β_2 -microglobulina (B_2m); si osserva nella pielonefrite acuta e cronica. **(D)** Proteinuria mielomatosa, caratterizzata dalla presenza della proteina di Bence-Jones (BJ); si osserva nel mieloma multiplo e nelle paraproteinemie.

Tabella 3.1 Valori urinari di albumina nelle urine in diverse condizioni

	Urine non collezionate		Urine collezionate	
	Aggiustate per la creatininuria		9 ore	24 ore
Normoalbuminuria	<20 mg/ml	<30 mg/g	<20 µg/min	<30 mg/die
Microalbuminuria	20-200 mg/ml	30-300 mg/g	20-200 µg/min	30-300 mg/die
Macroalbuminuria	>200 mg/ml	>300 mg/g	>200 µg/min	>300 mg/die

µg/min) è stata osservata nella fase iniziale del danno renale da ipertensione arteriosa e nella nefropatia diabetica in associazione a iperglicemia e incremento del FGR. Una corretta terapia dietetica e farmacologica permette la scomparsa della microalbuminuria e ciò dimostra che essa è dovuta a un'iperfiltrazione glomerulare. Con il progredire della nefropatia la microalbuminuria diventa persistente ed esprime la presenza di lesioni glomerulari istologicamente evidenti. Alla fase della microalbuminuria segue la fase dell'albuminuria conclamata, dosabile anche con i comuni stick commerciali (*macroalbuminuria*). Nelle fasi ulteriori della nefropatia diabetica la proteinuria diventa sempre più marcata, a causa di un'alterata distribuzione delle cariche elettriche negative sulle membrane basali e di un aumento del diametro dei pori, per cui si ha un passaggio non selettivo delle diverse proteine ematiche (albumina, transferrina e γ -globuline).

Il danno tubulare può essere valutato con il dosaggio quantitativo (tecnica radioimmunologica o ELISA) nelle urine della β_2 -microglobulina, proteina che, per il suo basso peso molecolare (11 800 dalton), attraversa il filtro glomerulare ed è riassorbita in gran parte a livello del tubulo prossimale. L'escrezione urinaria è inferiore a 420 mg/die (<0,29 µg/min). Il dosaggio di questa proteina può essere alterato quando il pH urinario è <5,5 o per la presenza di enzimi proteolitici provenienti dai leucociti; pertanto è necessario mantenere il pH al di sopra di 6 e separare le urine dal sedimento urinario subito dopo la raccolta.

La *proteinuria glomerulare* è dovuta a un'incrementata permeabilità della parete glomerulare per cause emodinamiche o per un'alterata distribuzione delle cariche elettriche conseguente a lesioni istologiche; essa può essere:

- *transitoria*: febbre, sforzi fisici, scompenso cardiaco ecc. (generalmente non supera 1 g/die);
- *permanente*: lesioni glomerulari (non nefrosica ≤ 3 g/die e nefrosica > 3 g/die);
- *ortostatica*: si osserva solo quando il paziente è in posizione eretta (generalmente non supera 2 g/die);
- *microalbuminuria*: nelle fasi precoci della nefropatia diabetica e nell'ipertensione arteriosa.

La *proteinuria tubulare*, dovuta a un ridotto riassorbimento delle microproteine (α_1 -micro, β_2 -micro, post- γ e lisozima), si osserva nelle seguenti condizioni: malattie tubulari congenite, malattie da metalli pesanti (cadmio, mercurio), necrosi tubulare acuta, danno tubulare da aminoglicosidi, nefropatia dei Balcani, infezioni delle vie urinarie. In molte altre situazioni, come le nefriti interstiziali e le pielonefriti, la proteinuria tubulare diventa mista (tubuloglomerulare) per la presenza di lesioni che interessano anche i glomeruli.

Muco-pus

Il riscontro di muco-pus nelle urine deve orientare verso la presenza di un'infezione delle vie urinarie. La piuria può essere alta o bassa e può essere diagnosticata con la prova dei tre bicchieri.

Una piuria in ambiente acido deve far sospettare una tubercolosi renale.

Sedimento urinario

L'interpretazione corretta del sedimento urinario riveste un ruolo importante nella diagnosi differenziale delle malattie renali. È necessario che il sedimento sia esaminato sulle urine fresche del

mattino raccolte in contenitori sterili dopo un'accurata pulizia dei genitali maschili (glande con retrazione della cute) o femminili (separazione delle grandi labbra).

Il sedimento, ottenuto dopo centrifugazione del campione urinario (10-15 ml) a bassa velocità (2000 giri/min per 5 min) per evitare la lisi dei globuli rossi e la rottura dei cilindri, è posto su un vetrino portaoggetto e ricoperto delicatamente da un vetrino coprioggetto. È consigliabile effettuare subito l'esame al microscopio ottico; se posticipato di qualche ora, il campione deve essere conservato in frigorifero a +4 °C. Il soprannatante è decantato e il sedimento, portato a volume costante (1 ml), deve essere esaminato prima a basso ingrandimento (100 ×) e dopo a maggiore ingrandimento (400 ×). La quantità di elementi che si osserva nella camera di Neubauer è espressa come numero per campo (*high-powered field*).

La presenza di **globuli rossi** è dovuta a un passaggio per diapedesi degli elementi cellulari a livello glomerulare, tanto maggiore quanto più grave è il danno del filtro glomerulare. I globuli rossi possono anche originare da processi infettivi o neoplastici delle vie urinarie. Nella donna occorre escludere le possibilità di un'interferenza del flusso mestruale.

La presenza di **leucociti** suggerisce la possibilità di un'infezione delle vie urinarie e pone l'indicazione all'esecuzione di un'urinocoltura, possibilmente da ripetere dopo una settimana. È necessario considerare anche la possibilità di contaminazione da parte del secreto vaginale nella donna o prostatico nell'uomo.

La presenza di **cellule epiteliali** deriva dai tubuli e dalla vescica o da una contaminazione con il secreto vaginale. Un aumento di cellule tubulari indica un processo patologico a carico delle strutture sopracitate (tubulonecrosi, pielonefrite, nefriti interstiziali). Un aumento delle cellule dell'epitelio di transizione suggerisce un processo flogistico che interessa la pelvi, gli ureteri o la vescica.

I **cilindri** si formano nei reni per gelificazione nei tubuli della glicoproteina di Tamm-Horsfall. Nel cilindro possono restare intrappolati elementi cellulari tubulari, cristalli, leucociti, globuli rossi e proteine. La gelificazione della proteina avviene nelle urine concentrate a pH acido, quindi soprattutto a livello dei tubuli distali e collettori.

Nel sedimento si possono osservare, infine, diversi tipi di **cristalli** formati da vari elementi: **acido urico**, sedimento rosso mattone (renella uratica); **urati**, presenti nelle urine acide e solubili con il riscaldamento; **sali di calcio**, come ossalati, solfati, carbonati, fosfati; **cristalli di bilirubina**, **colesterolo**, **leucina**, **cistina**; **goccioline di grassi** (chiluria); **granuli birifrangenti** (a croce di Malta), presenti in corso di sindrome nefrosica e costituiti da colesterolo o trigliceridi.

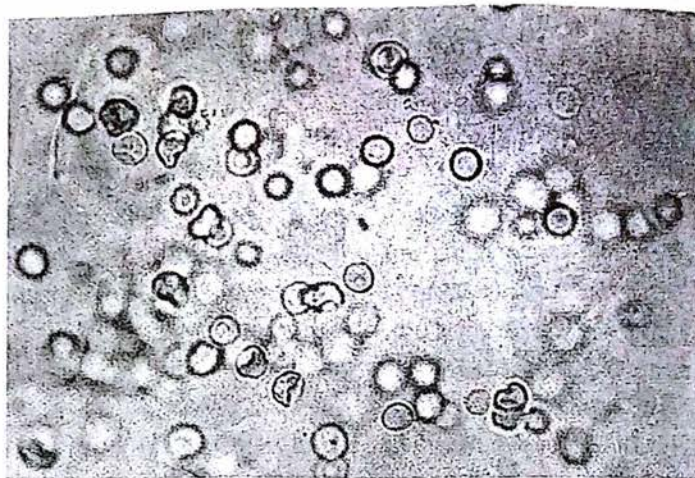
CONTA DI ADDIS

La **conta di Addis** esprime l'escrezione urinaria per minuto degli elementi cellulari. Il nome ricorda Thomas Addis, che studiò nei soggetti normali l'escrezione di globuli rossi, leucociti e cilindri sulle urine della notte raccolte nelle 12 ore, ottenendo in media i seguenti risultati: globuli rossi 65750 (con variazioni da 0 a 425000), leucociti 322500 (con variazioni da 32400 a 1835000) e cilindri 1040 (con variazioni da 0 a 4270). Questi dati sono criticabili in quanto la raccolta delle urine per 12 ore determina un deterioramento delle cellule. Oggi si è ovviato a questo inconveniente effettuando la **raccolta delle urine nell'arco di 3 ore**. In questo caso è consigliabile far svuotare la vescica al mattino e far urinare dopo tre ore in tre contenitori numerati, l'inizio della minzione nel primo, la parte centrale nel secondo e la parte terminale nel terzo. La conta degli elementi cellulari è effettuata sul secondo contenitore e successivamente correlata alla quantità delle urine eliminate nelle 3 ore. Le urine devono essere esaminate al microscopio ottico entro 1-2 ore dall'emissione. È consigliabile non centrifugare le urine, ma agitarle delicatamente e mettere una goccia nella camera di Nageotte appositamente montata con vetrino coprioggetto.

La conta di Addis valuta la quantità di globuli rossi, globuli bianchi e cilindri emessi in un minuto.

- **Emazie**: la presenza di emazie nelle urine si riscontra piuttosto raramente; essa può essere dovuta a varie cause patologiche (patologia renale o delle basse vie urinarie). Le emazie presentano normalmente una forma rotondeggiante e un volume più piccolo dei leucociti, hanno un doppio

Figura 3.4 Globuli rossi ben conservati con normale contenuto di pigmento ematico.



contorno e aspetto birfrangente (Fig. 3.4). Quando le urine sono ipertoniche, possono perdere la forma sferica e presentarsi con contorni raggrinziti o spinosi. In caso di processi emolitici perdono l'emoglobina e si osserva soltanto lo stroma (ombra). I globuli rossi si presentano come dischi pallidi di aspetto evanescente che, però, conservano il doppio contorno.

I globuli rossi devono essere differenziati dai cristalli, in particolare dai cristalli di ossalato di calcio che hanno un aspetto più ellissoidale che sferico e dai germi che hanno un volume notevolmente più piccolo. I valori normali di emazie nelle urine delle 3 ore sono inferiori a 1000 elementi/min.

- **Globuli bianchi:** presentano un volume maggiore rispetto a quello dei globuli rossi, sono rivestiti da una membrana citoplasmatica e all'interno è presente un nucleo di forma diversa; il nucleo può essere unico nel caso degli elementi mononucleati (linfociti, monociti) o plurilobato nei polimorfonucleati (granulociti neutrofili) (Fig. 3.5). La loro presenza in quantità elevata sta a indicare un'infezione delle vie urinarie.

I valori normali sono inferiori a 1000 elementi/min.

- **Cilindri:** con questo nome si indicano degli elementi caratteristici che nel sedimento appaiono come formazioni piatte, diritte o curve, a bordi rettilinei e paralleli ed estremità irregolari o tronche. La superficie varia nell'aspetto a seconda della composizione del cilindro. I cilindri sono il segno più tipico di una nefropatia. La loro forma non è altro, infatti, che lo stampo di un tubulo renale nel cui lume si sono accumulati materiali patologici.

I cilindri sono formati essenzialmente da proteine filtrate dal rene che, in ambiente acido, precipitano assumendo la forma del tubulo stesso. Essi possono anche essere formati da cellule o da globuli rossi o da leucociti.

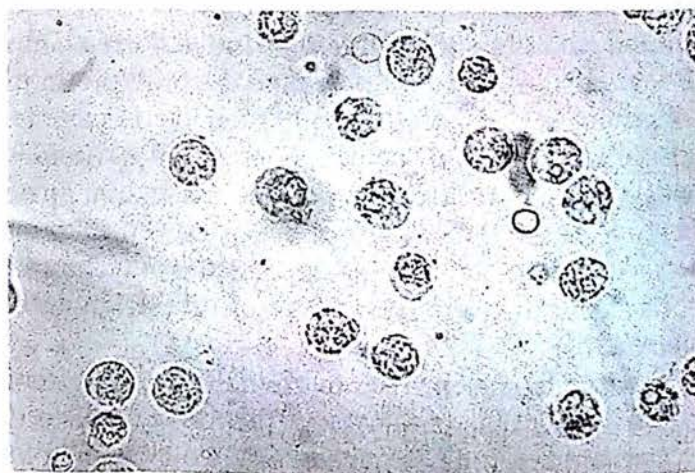


Figura 3.5 Leucociti ben conservati a contorno rotondeggiante e regolare.

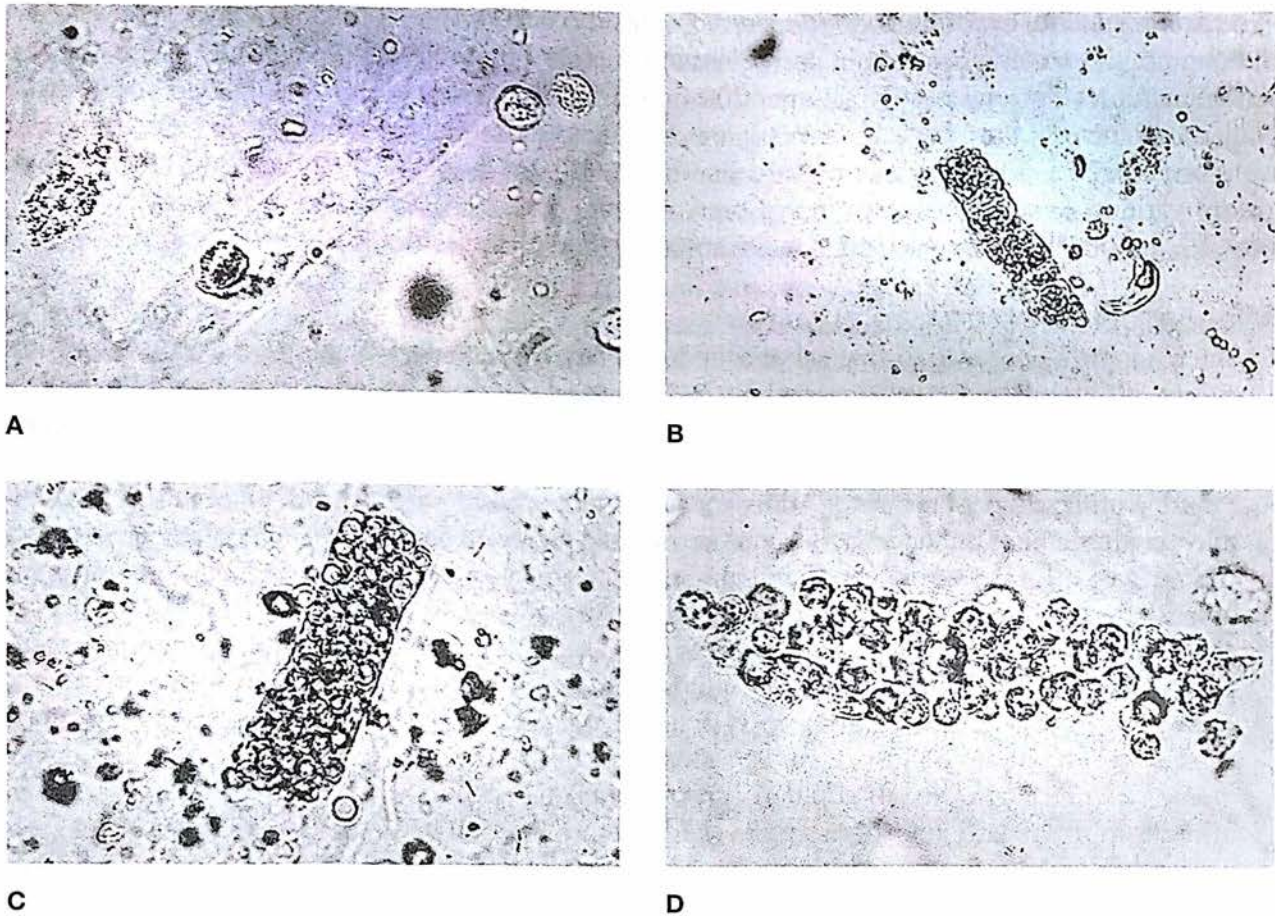


Figura 3.6 Diversi tipi di cilindri: (A) ialino; (B) granuloso; (C) ematico; (D) leucocitario.

- **Cilindri ialini:** chiari e trasparenti, essi sono i più comuni; sono costituiti da un precipitato proteico e omogeneo (Fig. 3.6A).
- **Cilindri granulosi:** morfologicamente simili ai cilindri ialini, si distinguono per l'aspetto granuloso e sono costituiti da una matrice di cellule epiteliali (Fig. 3.6B).
- **Cilindri cerei:** sono piccoli cilindri in cui le granulazioni sono scomparse; anch'essi sono simili ai cilindri ialini dai quali differiscono per una maggior compattezza e un colorito giallognolo. I cilindri ialini e granulosi si rinvencono frequentemente nelle patologie acute renali (glomerulonefrite acuta), mentre i cilindri cerei si osservano nelle affezioni croniche renali di lunga durata (amiloidosi renale).
- **Cilindri cellulari:** sono costituiti da elementi cellulari tenuti insieme tra loro da una sostanza proteica. A seconda che siano costituiti da epitelio renale, leucociti o globuli rossi, si distinguono in cilindri epiteliali, leucocitari ed ematici. Essi caratterizzano la natura della lesione renale: *degenerativa*, con distacco delle cellule dall'epitelio tubulare, per i cilindri epiteliali; *purulenta* per i cilindri leucocitari; *emorragica* per i cilindri ematici.
- **Cilindri epiteliali:** difficilmente distinguibili dai cilindri granulosi, si riconoscono per la presenza in superficie di numerose cellule.
- **Cilindri ematici:** hanno un colorito giallognolo e in superficie si osservano numerose emazie. In caso di lisi dei globuli rossi, i cilindri assumono un aspetto omogeneo di colore rameico (Fig. 3.6C).
- **Cilindri leucocitari:** contengono piccole cellule granulose spesso mescolate a globuli rossi e cellule renali (Fig. 3.6D).

I valori normali dei cilindri sono inferiori a 10 elementi/min.

Procedimento del calcolo degli elementi cellulari osservati

Si contano gli elementi presenti in 4 aree rettangolari. Il numero totale dei globuli rossi o dei globuli bianchi deve essere moltiplicato per 200 (numero fisso in caso di utilizzazione della camera di Nageotte) e per il valore ottenuto dal rapporto tra quantità di urina totale nelle 3 ore (dopo la lettura le urine dei tre contenitori sono mescolate in un cilindro graduato) e 180 minuti. Quest'ultimo valore varia se la raccolta è eseguita in orari diversi (per es., 240, se la raccolta è avvenuta in 4 ore). Per i cilindri, invece, bisogna contare soltanto gli elementi presenti in 4 aree rettangolari.

MICROSCOPIA A CONTRASTO DI FASE

La microscopia a contrasto di fase serve a studiare la morfologia dei globuli rossi urinari e indicare l'origine, glomerulare o non glomerulare, dell'ematuria. Essa deve essere effettuata quando la comune conta di Addis evidenzia un numero di globuli rossi superiore a 2000/min o la comune striscia reattiva indica 1+ di sangue. Le fasi della procedura sono descritte di seguito.

- Le urine utilizzate per la conta di Addis vanno esaminate entro 1 o 2 ore dall'emissione. In caso di microematuria lieve o moderata, il campione di urine prelevato dal secondo contenitore deve essere centrifugato a 1500 giri/min per 10 minuti. Successivamente si elimina una quantità di sovrantanate tanto maggiore quanto più scarsa è stata la microematuria osservata alla conta di Addis; questo procedimento serve per concentrare al massimo le emazie presenti e poter esaminare un numero più elevato di emazie. In caso di intensa microematuria, invece, la centrifugazione non è indicata. Nelle fasi successive si pone una goccia di urina, con pipetta Pasteur, sulla camera di Nageotte e si osserva con obiettivo (40 ×) e condensatore per contrasto di fase. Se il sedimento è particolarmente ricco di altri elementi cellulari (globuli bianchi o cellule epiteliali delle alte o basse vie urinarie) o di cristalli amorfi, la lettura del vetrino può risultare confusa e difficile; in tal caso occorre ripetere l'esame morfologico dopo più accurata pulizia dei genitali esterni o, nel caso di infezione urinaria, dopo adeguata terapia antibiotica.
- La valutazione morfologica deve essere fatta su un numero adeguato di globuli rossi (almeno 100); ogni globulo rosso deve essere assegnato a una delle due classi, glomerulare o non glomerulare, secondo i seguenti criteri:
 - **glomerulare**: il globulo rosso si presenta a contorni cellulari irregolari e distorti, di dimensioni e aspetto variabili; il contenuto di emoglobina è di solito diminuito (Fig. 3.7A);
 - **non glomerulare**: il globulo rosso ha dimensioni e aspetto uniformi, molto simili a quelli dei globuli rossi di uno striscio ematico. Le ombre eritrocitarie e i globuli rossi con lievi alterazioni appartengono a questo gruppo (Fig. 3.7B).

Al termine della lettura si calcolano le percentuali dell'uno e dell'altro tipo morfologico. Deve essere valutato anche l'aspetto d'insieme del sedimento (polimorfo o monomorfo) e va anche ricercata l'e-

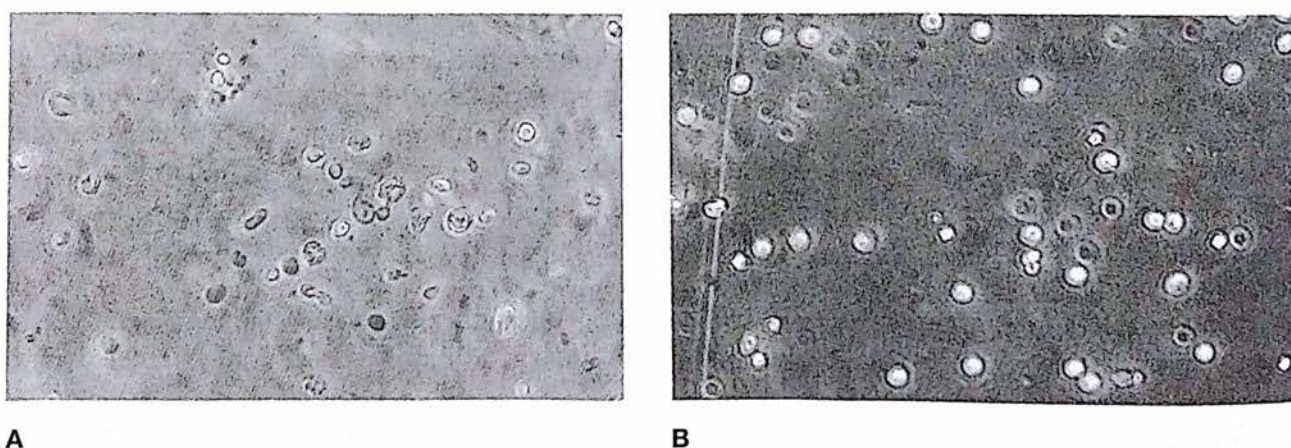


Figura 3.7 Globuli rossi di aspetto glomerulare (A) e non glomerulare (B).

ventuale presenza di cilindri. La presenza di cilindri fa orientare fortemente verso un'ematuria di origine glomerulare. Circa il 16% dei soggetti esaminati esibisce una morfologia eritrocitaria discordante; in questo caso è conveniente ripetere più volte l'indagine. In ogni caso, prima di esprimere un giudizio definitivo sulla morfologia eritrocitaria è opportuno eseguire almeno 3 esami nell'arco di 3 mesi.

- **Ematuria glomerulare:** almeno il 70-80% dei globuli rossi urinari ha un aspetto eterogeneo per forma e dimensioni, contorni irregolari e variamente distorti, scarso contenuto di emoglobina. Un *valore maggiore dell'80%* di globuli rossi dismorfici indica un'ematuria sicuramente glomerulare. Un *valore tra il 70 e l'80%* indica un'ematuria prevalentemente glomerulare.
- **Ematuria non glomerulare:** i globuli rossi urinari sono uniformi per aspetto e dimensioni, a contorni lineari e regolari. *Valori superiori all'80%* indicano un'ematuria sicuramente non glomerulare, *valori tra il 70 e l'80%* un'ematuria prevalentemente non glomerulare.
- **Ematuria mista:** presenza contemporanea di entrambi i tipi morfologici sopracitati, in proporzioni circa uguali.

URINOCOLTURA

L'esito dell'urinocoltura è spesso alterato da un'errata raccolta delle urine, per cui è necessario che il medico spieghi nei minimi dettagli al soggetto come deve essere effettuata:

- prima della raccolta delle urine deve essere effettuato un accurato lavaggio dei genitali;
- nelle donne è consigliata una lavanda vaginale con un comune disinfettante;
- le urine devono essere raccolte nella fase centrale della minzione, in quanto nel mitto iniziale sono presenti i germi dell'uretra;
- le urine devono essere raccolte direttamente nella provetta sterile e non travasate in essa da un altro recipiente;
- sono sufficienti poche gocce di urina;
- fare attenzione a evitare che il bordo della provetta tocchi i genitali e che il tappo sterile sia adagiato su un mobile per non inquinare l'urina raccolta;
- è preferibile eseguire la coltura sulle urine del mattino, dopo la concentrazione notturna; ovviamente ciò non è possibile quando il soggetto presenta stranguria e pollachiuria.

È considerata sicuramente patologica l'urinocoltura con un numero di germi *superiore a 100 000 colonie per ml di urina*, mentre quando il valore oscilla tra 10 000 e 100 000 la probabilità di infezione è proporzionale al numero di germi. È da raccomandare non soltanto l'isolamento del ceppo, ma anche l'individuazione del batterio e l'antibiogramma per testare la sensibilità *in vitro* ed effettuare una terapia antibiotica mirata.

SEMEIOTICA DI LABORATORIO

Azotemia

Valore normale 22-46 mg/dl.

Dosaggio con il metodo di Kjeldahl.

Incremento:

- aumentato catabolismo delle proteine endogene;
- incrementato apporto di proteine con la dieta;
- danno renale.

Creatininemia

Valore normale 0,7-1,1 mg/dl.

Dosaggio con il reattivo di Jaffe.

Interferenza di sostanze e farmaci.

Incremento del valore quando il FGR <70 ml/min.

(segue)

(continua)

Flusso plasmatico renale (FPR)

Valutazione con la metodica del PAI.

Corrisponde alla quantità di plasma che passa in un minuto attraverso il parenchima renale funzionante.

Valore normale:

654 ± 163 ml/min/1,73 m² (uomo).592 ± 153 ml/min/1,73 m² (donna).**Filtrato glomerulare renale (FGR)**

Valutazione con la clearance della creatinina.

Corrisponde alla quantità di sostanza che passa in un minuto attraverso il glomerulo.

Altre sostanze utilizzate: inulina, polifruuttosano-S, traccianti radioattivi: DTPA-⁹⁹Tc, EDTA-⁵¹Cr.Valore normale: 80-120 ml/min/1,73 m².

Clearance calcolata: si ottiene con la formula di Cockcroft e Gault.

Clearance corretta: clearance stimata ∞ 1,73 m²/superficie corporea.**Elettroliti plasmatici**

Natriemia 137-143 mEq/l

Potassiemia 3,1-4,2 mEq/l

Cloremia 101-108 mEq/l

Calcemia 8,3-9,5 mg/dl

Fosforemia 4,5-6,5 mg/dl (bambini)

2,3-4,6 mg/dl (adulti)

Equilibrio acido-base

pH ematico arterioso 7,38-7,42

Pressione parziale di CO₂ (P_{CO₂}) 36-44 mmHg

Bicarbonatemia 22-26 mEq/l

Pressione parziale arteriosa di O₂ (P_{O₂}) 95 mmHg**Esame delle urine**

Quantità nelle 24 ore: 1-2 litri.

Aspetto: torbido, limpido.

Odore: *sui generis*, ammoniacale, uova marce, putrido, dolciastro, aromatico.

Colore: giallo chiaro, giallo intenso, arancione, rosso, verde, nero, azzurro.

Peso specifico: 1002-1035; valore normale 1015-1025

Reazione: pH 4,5-8

Costituenti anomali: emoglobina, mioglobina, glucosio, corpi chetonici, urobilina

Proteinuria: Fisiologica (100-300 mg/24 ore)

Glomerulare: selettiva, non selettiva

Tubulare

Mista

Mielomatosa

Muco-pus: infezioni delle vie urinarie.

Sedimento urinario: globuli rossi, globuli bianchi, cellule epiteliali, cilindri (ialini, granulosi, cerei, cellulari, epiteliali, ematici, leucocitari), cristalli di acido urico, urati, sali di calcio, bilirubina, colesterolo, leucina, cistina, goccioline di grassi, granuli birifrangenti.

Microalbuminuria

>30 mg/g di creatininuria o >20 µg/min o >30 mg/die.

Dosaggio con metodo ELISA.

Compare nelle fase iniziale della nefropatia diabetica (20-200 µg/min) e dell'ipertensione arteriosa.

Conta di Addis

Si esegue sulle urine emesse in 3 ore con conta degli elementi cellulari nella camera di Nageotte.

(segue)

(continua)

Globuli rossi <1000/min.
 Globuli bianchi <1000/min.
 Cilindri <10/min.

Microscopia a contrasto di fase

Ematuria glomerulare.
 Ematuria non glomerulare.
 Ematuria mista.

Urinocoltura

Si esegue sulle urine emesse al mattino.
 Valore patologico: >100 000 colonie/ml di urine.

SEMEIOTICA STRUMENTALE**Biopsia renale**

La tecnica dell'agobiopsia renale è stata introdotta nella pratica clinica nel 1950. La storia di questa tecnica si può riassumere in tre fasi: dal 1952 al 1961 la biopsia renale è stata utilizzata da pochi nefrologi; dal 1961 al 1975 lo studio del frammento renale è stato eseguito non soltanto con l'istologia ma anche con la tecnica dell'immunofluorescenza e della microscopia elettronica, con notevoli miglioramenti per l'accuratezza diagnostica; dal 1975 in poi l'applicazione sempre più estesa della biopsia renale ha dimostrato un notevole valore diagnostico, prognostico e terapeutico; attualmente un paziente affetto da una nefropatia primitiva o secondaria prevalentemente glomerulare deve essere necessariamente sottoposto a biopsia renale. Oggi, grazie a questa tecnica, sono stati rivoluzionati molti capitoli della nefrologia sia per l'inquadramento nosografico delle glomerulopatie sia per la patogenesi e i diversi tipi di lesioni istologiche. Infine, la stessa biopsia è utile per le indicazioni terapeutiche e per il monitoraggio clinico durante il trattamento farmacologico.

Le **indicazioni** sono rappresentate da:

- sindrome nefrosica idiopatica;
- insufficienza renale acuta o rapidamente progressiva;
- insufficienza renale cronica di natura incerta;
- malattie sistemiche o disfunzioni del trapianto renale;
- macroematuria intrainfettiva;
- anomalie urinarie;
- sospetto di linfoma renale.

Le **controindicazioni** alla biopsia renale sono:

- alterazioni delle prove di emostasi e coagulazione e/o piastrinopenia;
- ipertensione arteriosa non controllata;
- rene unico (eccetto il rene trapiantato);
- rene a ferro di cavallo;
- rene grinzoso;
- neoplasia renale;
- ascessi perirenali, idro- o pionefrosi;
- notevole obesità;
- mancata collaborazione del paziente.

Il protocollo di **preparazione alla biopsia renale** prevede la valutazione delle condizioni ematologiche (ematocrito, globuli rossi e globuli bianchi), coagulative (conta delle piastrine, tempo di

protrombina, tempo di tromboplastina parziale, tempo di emorragia) e morfologiche renali (ecografia). Queste ultime sono indispensabili perché la presenza di un rene unico, oppure grinzoso, malformato o neoplastico rappresenta una controindicazione all'esecuzione della biopsia renale. Il tempo di emorragia normale oscilla fra 3 e 7 minuti; nei casi in cui è allungato si possono utilizzare diversi presidi terapeutici, quali la trasfusione di globuli rossi concentrati in presenza di grave anemia, l'infusione di crioprecipitato in carenza di fattore VIII, la somministrazione per alcuni giorni di estrogeni coniugati naturali o l'infusione di desmopressina acetato idrato (DDAVP) immediatamente prima della biopsia.

- **Tecnica:** la biopsia renale viene praticata ponendo il paziente in posizione prona (in posizione supina se il soggetto è stato sottoposto a trapianto) con un cuscino posto sotto l'addome. Nei pazienti obesi o con difficoltà respiratoria può essere utilizzata la posizione supina anterolaterale. In passato si utilizzava l'ago di Franklin modificato da Silverman, mentre oggi si hanno a disposizione diversi modelli monouso, manuali, semiautomatici o automatici di calibro 14, 16 e 18 Gauge.

Il punto preferibilmente prescelto per la biopsia è il polo inferiore del rene sinistro (Fig. 3.8), facilmente individuabile mediante l'ecografia. È consigliabile utilizzare la sonda ecografica per biopsia e gli aghi ziggnati che sono ecoriflettenti; ciò permette la visualizzazione sullo schermo ecografico dell'ago e della sua penetrazione nel polo inferiore del rene. Si preleva un frustolo di 1,5-2 cm di lunghezza necessario per l'esame istologico e la microscopia elettronica e un altro per lo studio con l'immunofluorescenza (Fig. 3.9).

Se il rene non è ben evidente con l'ecografia, si può considerare come punto di repere quello che si ottiene dall'incontro di due rette che partono rispettivamente dal processo spinoso della I vertebra lombare e dal margine inferiore della XII costola. Il punto intercettato è approssimativamente situato 2 cm al di sotto del margine inferiore della costola (vedi Fig. 3.8). Nell'area identificata si esegue l'anestesia locale con carbocaina (1%) e successivamente si introduce l'ago con il paziente fermo in fase di lieve inspirazione.

La biopsia renale può essere effettuata anche a cielo aperto con diretta visualizzazione del rene in anestesia generale. Questa procedura è consigliabile nei bambini, nei pazienti che non collaborano durante l'esecuzione dell'agobiopsia, nonché nelle condizioni in cui anche con la profonda inspirazione non si ha una discesa sufficiente del polo inferiore, che rimane coperto dalla XII costola.

Dopo la biopsia il paziente resta in posizione prona per alcune ore e degente a letto per 24 ore; tale periodo si prolunga se si presenta una macroematuria. È consigliabile monitorare la pressione arteriosa e il polso ogni 30 minuti nelle prime due ore e successivamente ogni quattro ore. Il paziente non deve effettuare sforzi fisici nelle successive due settimane. Per alcuni giorni è consigliabile monitorare il rene biopsiato con l'ecografia.

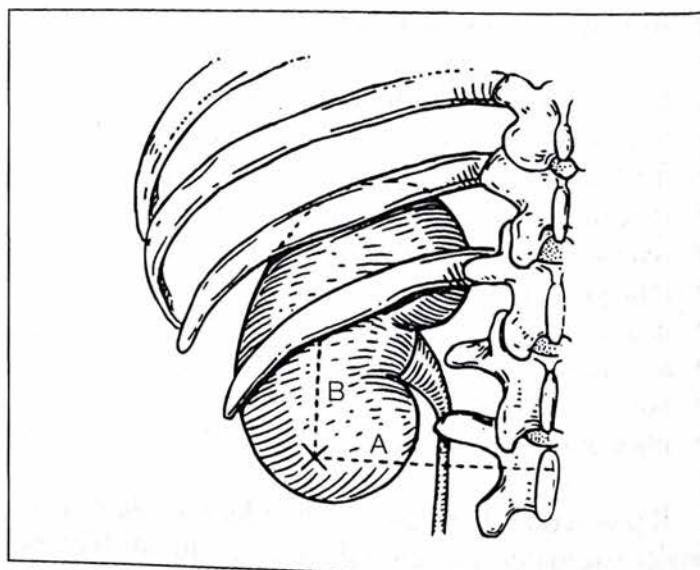


Figura 3.8 Sede di affondamento con l'ago per eseguire la biopsia renale.

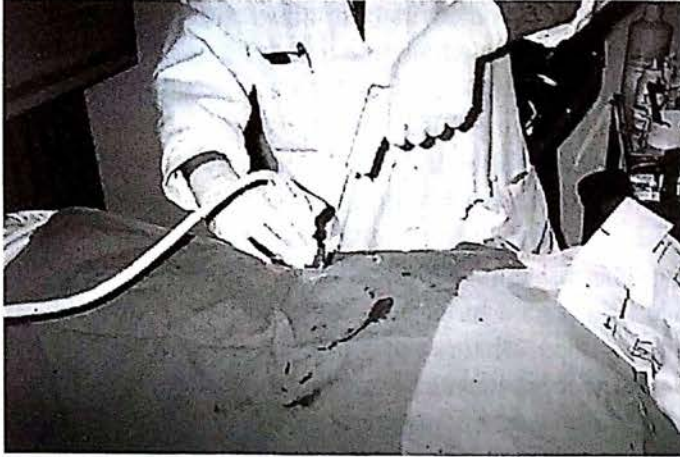


Figura 3.9 Prelievo di un frustolo di rene con l'agobiopsia percutanea.

Le **complicanze** più frequenti sono le raccolte ematiche perirenali, che talora si manifestano clinicamente con ipotensione, riduzione dell'ematocrito e intenso dolore lombare, ma che nella maggior parte dei casi sono diagnosticate soltanto in base al controllo ecografico. Altre complicanze sono la macroematuria (talora con sintomatologia di tipo colico o disurico associata a eliminazione di coaguli) e la formazione intrarenale di una fistola artero-venosa; raramente è necessario ricorrere all'embolizzazione selettiva mediante arteriografia o alla nefrectomia; nella letteratura sono stati segnalati casi rarissimi di morte del paziente per gravissima emorragia. Questi rischi di complicanze sono ridotti al minimo se:

- la biopsia renale è eseguita da un operatore esperto;
 - l'operatore è anche ecografista oppure è assistito da un ecografista esperto;
 - gli strumenti tecnici sono adeguati;
 - si rispetta il protocollo di preparazione.
- **Esame del frammento bioptico:** le tecniche utili per la diagnosi sui frustoli di tessuto renale prelevati sono le seguenti:
- l'**esame istologico**, previa fissazione del tessuto renale in liquido di Dubosq-Brazil o formalina tamponata al 10% e successiva inclusione in paraffina, è praticato con le seguenti colorazioni: ematossilina-eosina, acido periodico di Schiff (PAS), acido periodico e argento-metanamina, tricromica di Masson, rosso Congo e tioflavina T (sospetta amiloide), ematossilina fosfotungstica;
 - l'esame dell'**immunofluorescenza**, previa inclusione del tessuto renale in resina idrosolubile (OCT) e congelamento del materiale in azoto liquido; il materiale deve essere conservato in congelatore a -80°C . Sulle sezioni di tessuto renale ottenute con il microtomo congelatore si effettua la ricerca dei depositi di immunoglobuline (IgG, IgA, IgM), di alcuni componenti del complemento (C3, C4, C4d, C1q e fattore B della properdina), del fibrinogeno-fibrina e delle catene leggere (kappa e lambda) usando antisieri policlonali o monoclonali coniugati con fluoresceina, rodamina o perossidasi;
 - l'esame con la **microscopia elettronica**, previa fissazione del frammento renale in glutaraldeide (2,5%), quindi in acido osmico e successiva inclusione in epon.

Le **informazioni** che si ottengono dalla biopsia renale concernono principalmente il tipo e la gravità della nefropatia. Per ottenere queste informazioni le sezioni di tessuto renale (spessore 2-3 mm), opportunamente colorate, devono contenere almeno 6-8 glomeruli. La lettura è eseguita valutando le lesioni presenti nei **glomeruli** (proliferazione delle cellule epiteliali o semilune, mesangiali, endoteliali, alterazioni della membrana basale), nei **tubuli** (danno cellulare sino all'atrofia), nell'**interstizio** (presenza di infiltrati linfomonocitari sino alla sclerosi) e nei **vasi** (alterazioni della parete, trombi); infine, occorre valutare la presenza di depositi di materiale amiloide.

Il tipo di danno renale può essere considerato acuto o cronico in base alle lesioni rilevate sulle strutture precedentemente citate. Il danno può interessare prevalentemente una delle quattro strutture.

La gravità della nefropatia può essere giudicata in base all'entità delle lesioni e alla loro estensione. La presenza di molti glomeruli scleroialini, di semilune, infiltrati interstiziali, atrofia tubulare, necrosi e sclerosi della parete dei vasi suggerisce una notevole gravità della malattia. Tale indice di gravità aumenta con l'estensione delle lesioni e molte volte risulta inversamente proporzionale al valore del FGR.

La rivoluzione avvenuta nelle scienze biologiche nel corso degli ultimi 15 anni ha consentito l'applicazione della biologia molecolare ai tessuti biotici e ha permesso di studiare i meccanismi patogenetici delle nefropatie per ricercare nuove forme di terapia. Le tecniche impiegate sono essenzialmente la reazione di trascrittasi inversa accoppiata alla reazione di polimerizzazione a catena (RT-PCR) e l'ibridizzazione *in situ*. La prima serve a quantificare gli RNA messaggeri specifici dei mediatori della flogosi presenti nel tessuto renale, mentre la seconda è deputata a localizzare la sede cellulare di espressione genica degli RNA messaggeri codificanti specifiche proteine.

In conclusione, la biopsia renale offre molti contributi alla diagnosi e al trattamento delle nefropatie, soprattutto di quelle glomerulari e del rigetto del rene trapiantato; essa permette l'accurata definizione nosografica necessaria per gli studi di epidemiologia e di prevenzione delle malattie renali.

Biopsia della prostata

La biopsia prostatica rappresenta il momento diagnostico fondamentale nella valutazione del paziente con sospetta eteroplasia prostatica. ***Lo scopo della biopsia è quello di identificare quanto più precocemente possibile i pazienti con carcinoma prostatico***, per consentire un trattamento più curativo possibile con la minore morbidità.

Viene eseguita in tutti i casi in cui vi è il sospetto diagnostico di neoplasia prostatica all'esplorazione rettale o all'ecografia, oppure nel caso in cui il valore del PSA sia superiore alla norma. In genere viene eseguita sotto controllo ecografico.

Nel 1981 Holm eseguì il prelievo biotico della prostata per via transperineale, "a vista" sotto controllo ecografico. Venne utilizzata una sonda transrettale a scansione radiale; sull'asta centimetrata di questa sonda era avvitato un adattatore metallico che presentava delle scanalature per consentire il passaggio di aghi fino a 14 Gauge di calibro. A tali scanalature corrispondevano sul monitor altrettanti marker luminosi.

Successivamente alla sonda radiale sono state associate sonde a scansione longitudinale e, più recentemente, a ***scansione multiplanare***, che permettono di visualizzare l'ago biotico subito dopo la sua penetrazione nella cute del perineo o nella mucosa del retto, consentendo quindi di orientare l'ago in maniera precisa verso il nodulo da sottoporre a biopsia e di prelevare la quantità di tessuto prostatico necessaria.

Attualmente la biopsia ecoguidata della prostata è una metodica diagnostica di media invasività caratterizzata da un accettabile tasso di complicanze lievi e da uno scarso tasso di complicanze gravi.

AGHI

La scelta dell'ago da utilizzare varia a seconda della preferenza e dell'esperienza dell'operatore e dell'istologo al quale viene inviato il prelievo effettuato.

La classificazione degli aghi è basata sui seguenti parametri: calibro esterno, espresso in Gauge o in millimetri; tipo di prelievo (raramente citologico, istologico o citoistologico), tecnica biotica che si vuole eseguire (aghi trancianti e aghi non trancianti, automatici, semiautomatici e manuali).

ESECUZIONE DEL PRELIEVO

Il paziente, con assetto coagulativo nella norma, effettua qualche ora prima dell'esame un clistere basso di pulizia. L'antibiotico-terapia, da iniziare 24 ore prima della biopsia e da proseguire nei tre giorni che la seguono, è indicata in genere solo nel caso di prelievo per via transrettale.

Per il prelievo transperineale il paziente è in posizione litotomica con la sonda ecografica inserita nel retto. Si provvede alla disinfezione della cute del perineo e si anestetizzano i piani profondi dello stesso dal lato corrispondente alla lesione sospetta. Dopo avere fissato sull'asta centimetrata l'adattatore metallico, come riferito in precedenza, si procede alla biopsia.

Nelle scansioni longitudinali, una volta introdotto l'ago nello spazio ischio-rettale, lo stesso è visualizzato nella sua interezza come una linea iperecogena riflettente; proseguendo, dopo la cute l'altro ostacolo che l'ago deve superare è costituito dal pavimento muscolare degli elevatori dell'ano; è importante che prima di superare tale barriera la collimazione dell'ago con il nodulo da sottoporre a biopsia sia perfetta, poiché in seguito risulta difficile qualsiasi correzione del tragitto in quanto i due punti di forza superati dall'ago, rappresentati dalla cute e dal piano muscolare, impediscono una libera manovrabilità.

Nell'ulteriore prosecuzione dell'ago occorre evitare il retto, la vescica, le vene periprostatiche, le vescichette seminali e l'uretra; ciò è possibile tenendo l'ago sempre sotto controllo ecografico. Una volta giunti a livello del nodulo prostatico, si procede al prelievo del tessuto.

Il numero dei prelievi varia a seconda delle dimensioni della ghiandola e della presenza o meno di aree sospette all'ecografia; in genere vengono effettuati prelievi a sestante, che tendono a effettuare un *mapping* dell'intera prostata.

Se la scansione utilizzata è radiale si visualizzerà sul monitor l'ago, come una deflessione iperecogena, solo quando questo sarà in prossimità del nodulo.

La biopsia eseguita via transrettale, con l'opportuno adattatore per l'ago che permette tale accesso, segue in pratica la stessa modalità della tecnica per via transperineale.

Attualmente la possibilità di ottenere una scansione coronale, utilizzando un ecografo 3D, permette di indirizzare l'ago perfettamente, nelle varie zone della prostata, per un corretto *mapping* (Fig. 3.10).

Per quanto riguarda quanti prelievi effettuare, il numero ha subito nel tempo una variazione.

Lo **schema di 6 biopsie prostatiche** secondo Hodge e successivamente modificata da Stamey è stata a lungo considerata dalla maggior parte degli urologi lo standard per la diagnosi di neoplasia. È stato dimostrato che nuovi schemi biotici, con l'aumento del numero dei prelievi, possono migliorare l'accuratezza diagnostica. A tale proposito, esistono dei nomogrammi costruiti per ottenere una *detection rate* elevata.

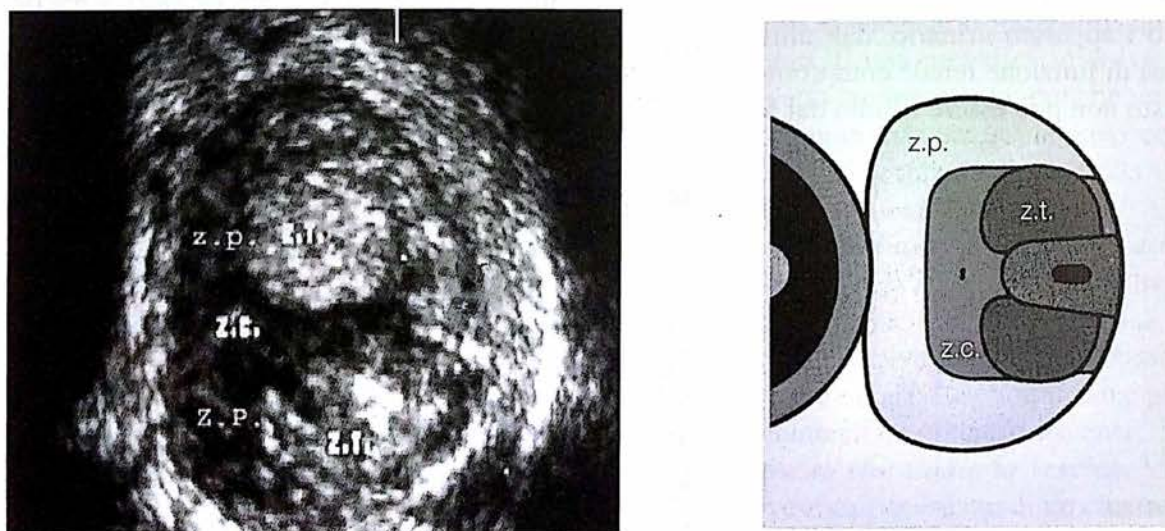


Figura 3.10 Scansione coronale della prostata in cui sono ben visibili le varie zone della prostata: zona periferica (z.p.), zona centrale (z.c.), e zona di transizione (z.t.).

COMPLICANZE

Le complicanze della biopsia prostatica possono essere:

- complicanze settiche, che a volte possono verificarsi in caso di accesso transrettale per contaminazione del tessuto prostatico con batteri di origine fecale;
- complicanze emorragiche: una modica ematuria dopo la biopsia può verificarsi nelle prime minzioni e non è da considerarsi una vera complicanza. Di rado l'ematuria è massiva, con coaguli intravescicali tali da richiedere un cateterismo di urgenza e, nei casi più gravi, un'emotrasfusione;
- emospermia transitoria;
- rettorragia transitoria;
- ritenzione acuta di urina, che a volte può verificarsi in pazienti portatori di ostruzione cervico-uretrale poiché l'edema postbiopsico può determinare un blocco minzionale acuto, spesso transitorio;
- raramente, fistole urinose uretroperineali o lesioni uretrali.

Biopsia surrenalica

Viene eseguita raramente in quei casi in cui né la TC né la RM permettono di distinguere una lesione metastatica da un adenoma benigno non iperfunzionante. Il prelievo può essere effettuato sotto controllo TAC o ecografico.

Esami radiologici

- **Esame radiografico diretto dell'addome.** È il più semplice degli esami radiologici e, in genere, il primo a essere eseguito. La radiografia diretta dell'addome fornisce informazioni sulla presenza di anomalie dello scheletro, di calcoli o calcificazioni nell'apparato urinario. Si può sospettare una massa retroperitoneale quando l'ombra del muscolo psoas non è più visualizzata come di norma. La presenza di aria libera nell'addome o di livelli idroaerei pone il sospetto di una patologia gastrointestinale. È un esame importante per mettere in evidenza anomalie della colonna vertebrale in pazienti con vescica neurologica e metastasi ossee osteoblastiche da carcinoma prostatico. Infine, è possibile osservare grossolanamente la forma, le dimensioni, il numero e la posizione dei reni.
- **Urografia endovenosa.** È una sequenza di radiografie dell'addome ottenute dopo l'iniezione endovenosa di mezzo di contrasto iodato. I **mezzi di contrasto iodati** sono sostanze radio-opache che vengono escluse dal rene prevalentemente attraverso la filtrazione glomerulare, per cui questo esame, se da un lato permette di osservare accuratamente le caratteristiche morfologiche di tutto l'apparato urinario, dall'altro fornisce informazioni sulla funzione renale (Fig. 3.11). Nei casi di funzione renale compromessa l'urografia non può essere eseguita perché il mezzo di contrasto non può essere filtrato dal rene.

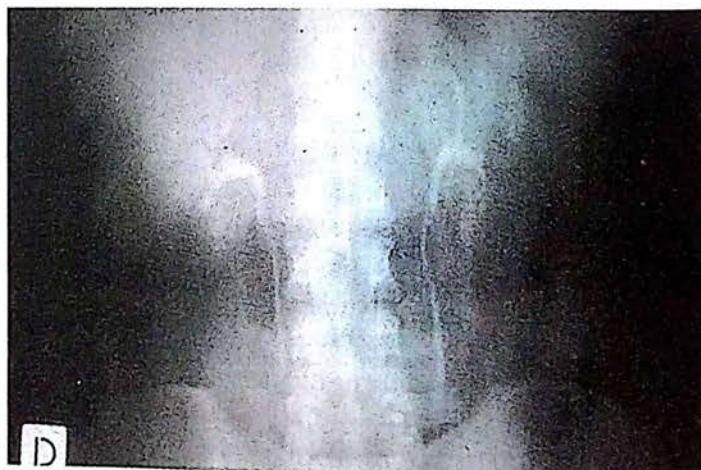


Figura 3.11 Stratigrafia in corso di urografia. Le ombre renali e le cavità calico-pielo-ureterali presentano una morfologia regolare.

L'uso del mezzo iodato di contrasto può causare **reazioni collaterali lievi**, come nausea, vomito e orticaria, oppure **gravi**, come scompenso cardiaco, shock anafilattico e insufficienza renale acuta.

Una radiografia ottenuta **1 minuto** dopo l'iniezione del mezzo di contrasto permette di ottenere la migliore visualizzazione del parenchima renale (**fase nefrografica**). In alcuni casi è utile effettuare una **stratigrafia** mediante lastre tomografiche eseguite a **5 minuti** dall'iniezione del mezzo di contrasto e focalizzate su sezioni frontali selezionate del corpo; esse permettono di evidenziare masse renali di piccole dimensioni non individuabili con le radiografie standard.

L'urografia permette di valutare con precisione le dimensioni, la posizione e l'asse dei reni. Normalmente i reni sono lunghi circa 13 cm e larghi 5-6 cm. Approssimativamente sono lunghi 3 volte l'altezza della seconda vertebra lombare. I poli sono di solito situati tra D12 e L3, mentre il bacinetto si proietta a livello di L2; quello di destra è leggermente più in basso per la compressione del fegato sul rene destro. L'asse maggiore è obliquo in basso, in avanti e verso l'esterno e segue il margine esterno del muscolo psoas. Anomalie di sviluppo della colonna vertebrale, scoliosi, anomalie di sviluppo del rene o processi patologici degli organi circostanti possono causare una malposizione del rene. Il contorno del rene dovrebbe essere liscio e ben demarcato dalle strutture circostanti. Occasionalmente si possono riscontrare incisure sul contorno renale dovute a lobulazioni fetali del rene non completamente scomparse. Questo reperto, del tutto normale, deve essere distinto dalle cicatrici che sono esiti di una pielonefrite (più profonde e irregolari rispetto alle prime e adiacenti a un calice renale alterato) o di un infarto renale (cicatrici più ampie con disposizione causale).

Radiografie sequenziali, eseguite **dai 5 ai 45 minuti** dopo l'iniezione del mezzo di contrasto, mettono in evidenza la pelvi, l'uretere e la vescica (**fase escretoria**). Nella fase escretoria si visualizzano i calici minori in numero di 12-15, i calici maggiori (superiore, medio e inferiore), la pelvi, gli ureteri e la vescica e si evidenziano i **difetti di riempimento** di queste strutture, dovuti alla presenza di calcoli o tumori, di anomalie del lume (stenosi o dilatazioni) e della peristalsi. A causa della peristalsi di pelvi e uretere, non sempre è possibile ottenere un riempimento completo di queste cavità. Per ovviare a questo problema si esegue una compressione dell'addome al fine di ritardare l'escrezione dell'urina iodata e visualizzare meglio le vie urinarie. Radiografie con il corpo in posizione obliqua, prona o in piedi permettono di precisare meglio la posizione di calcoli o di difetti di riempimento delle cavità escrettrici. Una **radiografia postminzionale** permette di valutare grossolanamente la presenza di residuo urinario e la porzione terminale degli ureteri, che di solito rimane nascosta dalla vescica distesa nelle radiografie preminzionali.

- **Pielografia ascendente.** È un esame che, mediante l'iniezione diretta del mezzo di contrasto nell'uretere, **consente di visualizzare l'apparato escretore** di un rene danneggiato che non può filtrare il mezzo di contrasto. A differenza dell'urografia non permette, quindi, di ottenere informazioni sul parenchima renale. Per eseguire questo esame è necessario introdurre un catetere ureterale sotto visione diretta per mezzo di un cistoscopia. È una metodica invasiva che può determinare la comparsa di infezioni urinarie se non eseguita correttamente, nonché uno stravasamento del mezzo di contrasto nella pelvi renale se si inietta il liquido con eccessiva pressione. È una metodica utile anche quando l'urografia non è in grado di definire una patologia della via escrettrice urinaria o quando il paziente è allergico al mezzo di contrasto iodato.
- **Pielografia anterograda.** È una metodica radiologica che **studia la pelvi renale e l'uretere attraverso l'iniezione diretta di mezzo di contrasto nella pelvi**. Viene utilizzata tutte le volte che la pielografia ascendente non può essere eseguita e nei pazienti di età pediatrica, in cui è sempre preferibile evitare una cistoscopia. È una metodica invasiva perché è necessario introdurre, attraverso il fianco, un ago sottile nel sistema escretore renale. Le complicanze più comuni sono il sanguinamento, le infezioni o la puntura accidentale di un organo adiacente.
- **Cistografia.** È un **esame radiologico con mezzo di contrasto che studia la vescica**. Viene eseguita iniettando il mezzo di contrasto direttamente nella vescica per mezzo di un catetere uretrale o di un ago introdotto in vescica per via sovrapubica. La **cistografia minzionale** è quella fase dell'esame eseguita mentre il paziente urina. Questo esame è utile nella diagnosi sia del reflusso vescico-ureterale sia dell'incontinenza urinaria.

- **Uretrografia retrograda.** Si esegue *posizionando un catetere nella fossa navicolare dell'uretra maschile* e iniettando il mezzo di contrasto in uretra. Questa metodica viene utilizzata per la diagnosi delle stenosi uretrali e delle valvole uretrali anteriori e posteriori.
- **Deferentografia.** Si esegue *incannulando il dotto deferente* dopo averlo esteriorizzato chirurgicamente attraverso un'incisione nello scroto. L'iniezione del mezzo di contrasto permette di evidenziare l'anatomia del dotto deferente e della vescichetta seminale. È un esame che viene eseguito per la diagnosi dell'infertilità su base ostruttiva.
- **Cavernosografia.** Si esegue *iniettando il mezzo di contrasto direttamente nel corpo cavernoso* per mezzo di un ago sottile. Tradizionalmente era un esame eseguito per la valutazione della malattia di Peyronie e in corso di traumi penieni o di priapismo. Recentemente viene utilizzata insieme alla cavernosometria nella valutazione dell'impotenza vascologenica su base venosa.
- **Linfografia.** Si esegue *iniettando il mezzo di contrasto nei linfatici del dorso del piede*. Il mezzo di contrasto viene convogliato nei linfatici inguinali, pelvici e retroperitoneali. Era un esame molto utilizzato in passato per la diagnosi di metastasi linfonodali di tumori della prostata, del testicolo e della vescica. Oggi è stata sostituita a tale scopo, nella maggior parte dei casi, dalla RM e dalla TC.
- **Angiografia.** Si esegue *iniettando il mezzo di contrasto nell'arteria interessata* per mezzo di un catetere vascolare introdotto in genere attraverso l'arteria femorale o, più raramente, l'arteria brachiale. Molto meno utilizzata rispetto al passato grazie all'introduzione della TC e della RM, trova applicazione in campi diagnostici ben precisi. Infatti, è utilizzata nella diagnosi di ipertensione nefrovascolare, nella valutazione chirurgica di un donatore di rene da vivente, nella diagnosi di masse retroperitoneali di dubbia origine, nella valutazione preoperatoria della vascolarizzazione di un rene da sottoporre a nefrectomia parziale e, infine, nella valutazione dell'impotenza vascologenica su base arteriosa. È una metodica invasiva che può causare ematomi o ascessi nella sede dell'accesso vascolare, lesioni della parete arteriosa con fenomeni tromboembolici o emorragie.
- **Angiografia digitale.** È una nuova metodica che *permette la rimozione computerizzata* dalla radiografia di quelle strutture radio-opache che non rivestono importanza diagnostica, lasciando soltanto le strutture messe in evidenza dal mezzo di contrasto. Questa tecnica permette di utilizzare una minore quantità di mezzo di contrasto che può essere iniettato in vena anziché in arteria, evitando così i rischi di un'angiografia eseguita con metodo standard.
- **Venografia.** Si esegue *iniettando il mezzo di contrasto nella vena femorale sinistra o in una vena della fossa antecubitale*. È oggi raramente utilizzata per la diagnosi di trombosi cavale da tumori renali o nella raccolta di campioni di sangue dalle vene renali per il dosaggio della renina in alcune forme di ipertensione nefrovascolare. In alcuni centri si esegue la venografia delle vene spermatiche in preparazione alla terapia sclerosante del varicocele.

Ecografia

È una metodica non invasiva, indolore e priva di effetti collaterali che *permette di visualizzare gli organi dell'apparato urinario* senza l'uso di mezzo di contrasto o di radiazioni ionizzanti (Fig. 3.12). Infatti può essere usata anche in gravidanza per monitorare lo sviluppo dei reni fetali, determinandone le dimensioni, la forma, lo spessore parenchimale e la differenziazione cortico-midollare. È il primo esame diagnostico in pazienti con parametri di funzionalità renale alterati e in genere in tutte le malattie renali di pertinenza nefrologica. Per la sua capacità di differenziare le strutture a contenuto liquido da quelle a contenuto solido, l'**ecografia renale** è un *esame fondamentale che distingue le cisti renali dalle masse solide* fino a una risoluzione spaziale di circa 2 cm e con un'accuratezza del 98%. Nei pazienti allergici al mezzo di contrasto o i cui reni sono danneggiati e non filtrano il mezzo di contrasto, l'ecografia è l'esame di scelta. È particolarmente utile anche nella valutazione dell'idronefrosi e nella diagnosi della calcolosi radio-opaca o radiotrasparente, grazie al carattere di iperecogenicità e alla formazione del cono d'ombra posteriore, tipici di strutture dense non attraversabili dal fascio di ultrasuoni. L'ecografia è anche utilizzata come guida per



Figura 3.12 Ecografia renale. Reni di dimensioni, forma ed ecostruttura regolari. Normale spessore cortico-midollare; è ben evidente la giunzione cortico-midollare. Non vi sono segni di litiasi o idronefrosi.

numerosi manipolazioni coperte del rene, quali l'agobiopsia renale e il posizionamento per via percutanea di un catetere nella pelvi renale per drenare un rene idronefrotico (nefrostomia) o un ascesso renale o perirenale.

Esistono tuttavia numerosi limiti a questa metodica, come la presenza di barriere anatomiche (gas intestinali e strutture ossee) al passaggio del fascio di ultrasuoni; inoltre, permette una scarsa visualizzazione dell'uretere, tranne nei casi in cui è molto dilatato. Infine, è una metodica che consente soltanto una valutazione morfologica del rene e, rispetto all'urografia endovenosa, la sua accuratezza diagnostica è fortemente influenzata dalla capacità e dall'esperienza del medico e dalle caratteristiche dell'apparecchio.

Per quanto concerne l'**ecografia surrenalica**, va ricordato che il surrene, organo di piccole dimensioni e situato profondamente nello spazio retroperitoneale, è di difficile evidenziazione ecografica. In considerazione della discreta percentuale di masse surrenaliche scoperte incidentalmente, è sempre giustificabile il tentativo di visualizzare la loggia surrenalica in corso di altri esami ecografici dell'addome.

L'**ecografia vescicale** può essere eseguita tradizionalmente con una sonda addominale o più raramente per via transrettale o transuretrale. Viene utilizzata per la diagnosi di calcolosi, neoplasie o diverticoli vescicali e per la valutazione del residuo vescicale postminzionale. I parametri ecografici da considerare sono:

- spessore ed ecogenicità della parete;
- profilo interno ed esterno;
- contenuto endoluminale.

L'**ecografia prostatica** può essere eseguita per via addominale transvescicale, per via perineale e con sonde endocavitarie (per via transuretrale e per via transrettale). Certamente quest'ultimo accesso risulta il più idoneo per lo studio di tale organo.

Le sonde ecografiche transrettali possono essere a frequenza variabile, biplanari o multiplanari; alcune possono anche effettuare un ecocolor-Doppler della prostata e gli ultimi modelli sono in grado di effettuare una scansione tridimensionale della stessa.

Per lo studio ecografico il paziente in genere viene posto in decubito laterale sinistro, con gli arti inferiori flessi verso l'addome. Si posiziona quindi la sonda dopo avere lubrificato l'ano per permettere un più facile scivolamento della stessa e una migliore adesione alla parte del retto.

Lo studio ecografico inizia generalmente quando la sonda è penetrata per almeno 8-10 cm, raggiungendo così la vescica.

I parametri da considerare nello studio ecografico transrettale sono:

- forma;
- contorno;

- diametri (anteroposteriore; laterolaterale; craniocaudale);
- integrità degli echi capsulari;
- similarità dei livelli contigui di scansione;
- ecostruttura.

La prostata normale si presenta di forma triangolare o semilunare, con maggior asse trasversale (Fig. 3.13).

Nella scansione trasversale la ghiandola periuretrale, situata all'apice posteriore di tale triangolo, si presenta ipoecogena rispetto al resto della prostata.

Sul monitor sono direttamente misurabili i diametri anteroposteriore (dai 16 ai 25 mm), laterolaterale (dai 36 ai 45 mm) e craniocaudale (dai 20 ai 30 mm).

Una patologia poco frequente è rappresentata dalle cisti disontogenetiche. Tali cisti, di difficile diagnosi con altre indagini, risultano facilmente identificabili con l'ecografia. Le caratteristiche peculiari sono l'assoluta anecogenicità, il contorno regolare e l'eventuale rinforzo di parete. Le dimensioni e la sede sono invece variabili, data l'origine disembrionale.

L'esame ecografico transrettale consente di mettere in evidenza dilatazioni del plesso venoso periprostatico riferibili a congestioni o infezioni della prostata e delle vescicole seminali. I plessi congesti si identificano come aree anecogene nastriformi più o meno tortuose e di lunghezza variabile, situate anteriormente al contorno della ghiandola.

Poco frequente è il riscontro di aree ipoecogene corrispondenti a cavità ascessuali o anche a formazioni neoplastiche. In tal caso, però, l'esame anamnestico e quello clinico risultano di grande aiuto per la diagnosi differenziale. L'ascesso si presenta come una formazione ipoecogena di dimensioni variabili, che può giungere a occupare un intero lobo. Può presentare, all'interno, fini aree iperecogene fluttuanti, espressione di addensamenti cellulari. Molto spesso a tale patologia si associa una dilatazione consensuale delle vescichette seminali, che appaiono aumentate di volume e tortuose, con ecostruttura per lo più ipoecogena (spia di un processo flogistico). Con l'avvento dell'ecografia transrettale la frequenza del riscontro di formazioni calcifiche e di calcoli dall'interno della ghiandola prostatica è di gran lunga aumentata rispetto a quanto osservato ai raggi X. Le calcificazioni si presentano come aree irregolari iperecogene che si dispongono tendenzialmente

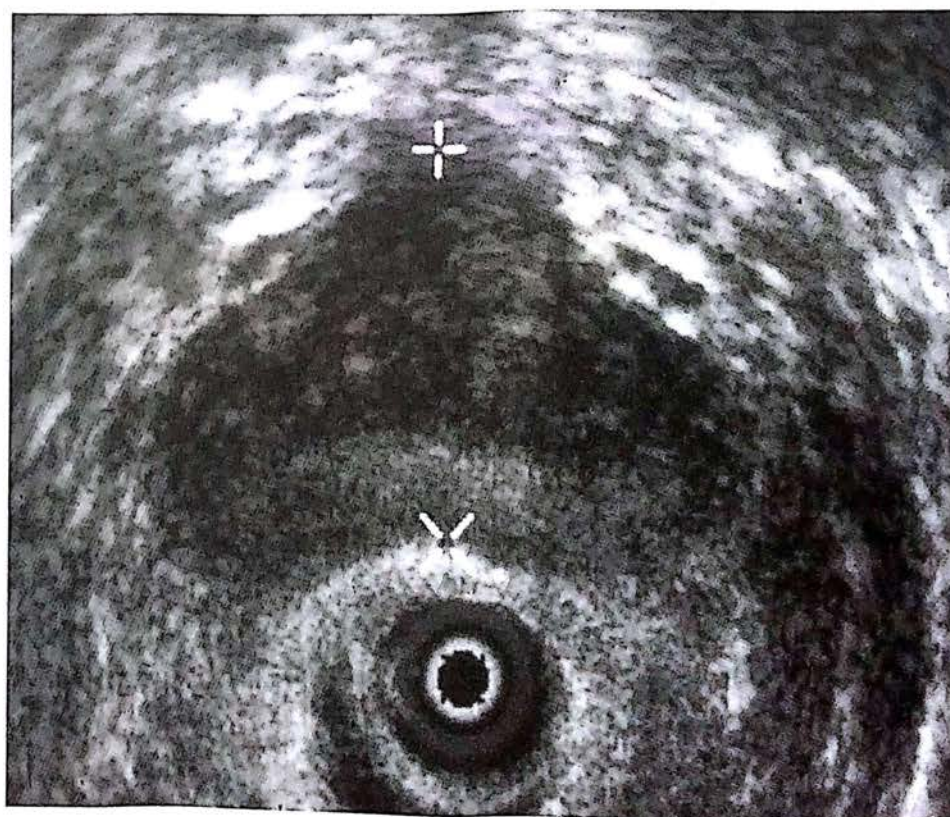


Figura 3.13 Ecografia prostatica transrettale. La ghiandola si presenta di forma triangolare, con contorni regolari ed ecostruttura normoeocogena; la simmetria è conservata e gli echi capsulari sono integri.

al confine tra ghiandola periuretrale e prostata esterna, assumendo nei giovani un aspetto a semicorona. Nella stessa zona si dispongono i calcoli, che appaiono come aree fortemente iperecogene di forma generalmente circolare e con il classico cono d'ombra posteriore che li contraddistingue. È da notare, infine, come la prostatite calcificata molto spesso si associ a una patologia flogistica bilaterale delle vescichette seminali.

L'adenoma prostatico ha origine dalle ghiandole periuretrali e dallo stroma circostante; l'indagine transrettale documenta perfettamente questa origine intrasfinterica. La prostata esterna è deformata dall'adenoma ed è ben visibile la capsula chirurgica. L'ecostruttura della ghiandola è omogenea, gli echi capsulari integri e, se lo sviluppo dei due lobi è uguale, la simmetria della prostata non risulta alterata. È possibile, inoltre, documentare ecograficamente ipertrofie limitate a un solo lobo.

Nei casi di ipertrofia del lobo medio le immagini sono osservabili già a livello della vescica, come un'area circolare od ovulare, omogeneamente ecogena, addossata alla parete posteriore dell'organo.

Raramente si osserva una prostata di dimensioni inferiori alla norma; tale reperto va attribuito a una scleroatrofia qualora si escluda un precedente intervento chirurgico.

Dopo resezione transuretrale della prostata si osserva una zona centrale anecogena, di forma e contorni generalmente irregolari, che si continua cranialmente con la vescica. Le dimensioni dell'organo non sembrano molto ridotte rispetto a quelle normali.

Generalmente il cancro sottocapsulare si presenta come un'area ipoecogena irregolare che trae origine dalla porzione periferica della prostata in prossimità della capsula prostatica. Tale nodulo sembra costituire un polo di retrazione per tutto il tessuto circostante. La neoplasia può deformare la capsula, creando sia zone di retrazione verso l'interno, sia gibbosità verso l'esterno.

In alcuni casi utile nella diagnosi di piccoli carcinomi, anche se controverso, può risultare l'utilizzo dell'ecocolor-Doppler associato a mezzo di contrasto ecografico.

Nelle forme più avanzate l'invasione della capsula prostatica determina vistose alterazioni ecostrutturali facilmente diagnosticabili. La simmetria dell'organo si perde e l'ecostruttura ghiandolare si presenta disomogenea per l'alternarsi di aree di diversa ecogenicità e forma.

Deve suscitare il sospetto di cancro un aumento del diametro anteroposteriore sproporzionato rispetto a quello latero-laterale, ancor più se associato a un'ecostruttura disomogenea.

Oltre che nella fase di diagnosi e di stadiazione, l'ecografia prostatica transrettale ha assunto, con il passare del tempo, un ruolo fondamentale anche nel follow-up dei soggetti sottoposti a terapia radicale, chirurgica, radiante od ormonale.

Recenti metodiche ecografiche sono rappresentate dalla Dynamic MR e dalla elastosonografia.

La Dynamic MR è un metodo di elaborazione delle immagini ecografiche il cui risultato è una immagine nella quale viene eliminato drasticamente il rumore, si esaltano i margini degli organi, si migliora la qualità del tessuto, si aumenta l'accuratezza diagnostica e tutto questo in *real time* e con tutte le sonde 2D e 3D, migliorando quindi il puntamento biotico (Fig. 3.14).

L'elastosonografia, serve per misurare l'elasticità e la comprimibilità dei tessuti, è un'evoluzione della palpazione meccanica e dell'analisi dei tessuti mediante ultrasuoni. Si basa sul fatto che i tessuti normali o con lesioni benigne si comprimono più facilmente rispetto ai tessuti che presentano masse maligne. In sostanza questa tecnica non solo registrerebbe la risposta agli ultrasuoni da parte del tessuto, ma anche gli echi prima e dopo la compressione del tessuto (Fig. 3.15).

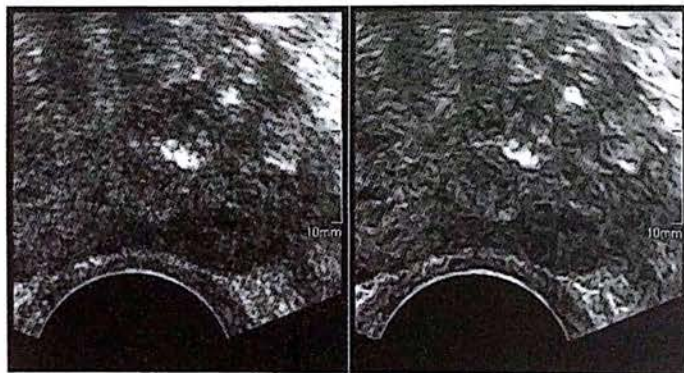


Figura 3.14 Dynamic RM della prostata.

Figura 3.15 Elastosonografia transrettale della prostata.



L'**ecografia scrotale** è uno strumento diagnostico di grande ausilio nella diagnosi differenziale delle affezioni benigne dello scroto (idrocele, spermatocele) rispetto ai tumori maligni del testicolo. Inoltre è un'indagine di complemento nella diagnosi del varicocele per la valutazione dell'infertilità.

L'**ecografia uretrale**, che si esegue iniettando nel lume uretrale della soluzione fisiologica, permette di identificare con accuratezza la presenza di stenosi o di valvole uretrali.

Ecocolor-Doppler

L'ecografia tradizionale è stata ulteriormente definita dall'applicazione del color-Doppler, che permette di visualizzare con il colore la vascolarizzazione di un organo e, con il Doppler, il tipo di flusso sanguigno del medesimo distretto. A livello renale può essere utile per lo studio dei vasi renali e delle patologie correlate (stenosi dell'arteria renale); in caso di trapianto di rene, l'ecocolor-Doppler visualizza le anastomosi vascolari e la vascolarizzazione dell'organo (la perfusione dell'organo trapiantato si riduce in presenza di rigetto d'organo o di necrosi tubulare acuta). Attualmente l'uso di mezzi di contrasto ecografici ha permesso di amplificare segnali di flusso deboli, migliorando in molti casi l'immagine ecocolor-Doppler.

A **livello scrotale** il color-Doppler è fondamentale per la diagnosi del varicocele, in quanto permette il riscontro del reflusso venoso spermatico e ne valuta il grado a riposo e dopo la manovra di Valsalva.

L'**ecocolor-Doppler penieno** è un'indagine diagnostica, poco invasiva, utilizzata per la valutazione dell'emodinamica peniena ed è un importante supporto nella diagnostica delle disfunzioni erettili. L'esame prevede una valutazione basale e una valutazione dopo farmaco-stimolazione con PGE₁ (prostaglandina E₁), a un dosaggio di 20-40 mg, delle arterie cavernose. I valori registrati a livello dell'angolo penoscrotale sono la velocità di picco sistolico (PSV) e l'indice di resistenza (IR); i valori di normalità sono >35 cm/s di PSV e >0,90 di IR; poiché l'esame prevede l'utilizzo di sostanze vasoattive, nei pazienti con disturbi cardiologici è consigliabile procedere all'esecuzione di un ECG e richiedere una consulenza cardiologica.

Tomografia computerizzata (TC)

Si tratta di una *metodica che fa uso di radiazioni ionizzanti come la radiologia tradizionale*. Il principio di questa tecnica si basa sull'ottenimento di una serie di esposizioni radiografiche da differenti proiezioni (Fig. 3.16). *L'immagine viene ricostruita dal computer* proiettando le relative densità di ciascuna esposizione in una matrice di punti (512 × 512 pixel) che assegna un valore a ciascun elemento. Questi dati sono ricomposti per riprodurre un'immagine dell'organismo in sezione coronale. L'unità di misura di queste densità relative è l'unità Housefield (HU). L'apparecchio è calibrato sulla densità dell'acqua che assume valore 0. L'aria misura - 1000 HU e l'osso circa

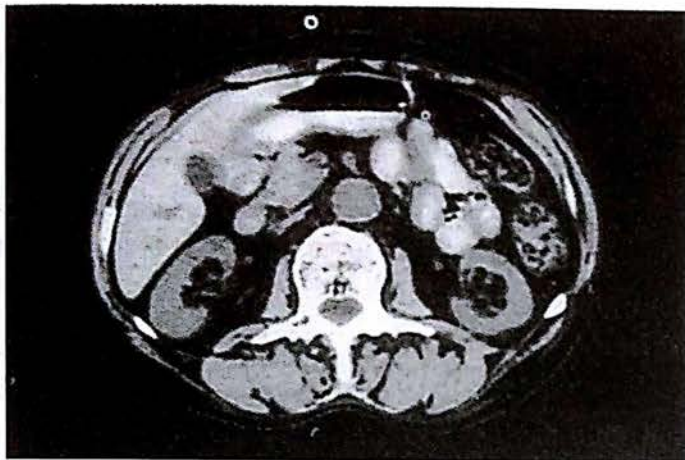


Figura 3.16 Scansione TC a livello medio-renale eseguita senza iniezione di mezzo di contrasto endovenoso. I contorni renali sono regolari e la morfologia densitometrica del parenchima renale normale.

+1000 HU. La risoluzione spaziale di un'immagine TC è inferiore a quella di una radiografia standard, mentre la risoluzione del contrasto è nettamente superiore e permette di distinguere tra loro tessuti e organi diversi. La tomografia computerizzata consente uno studio morfologico e un'analisi precisa di ogni *organo esplorato*, poiché a ogni organo e tessuto patologico corrisponde un certo valore, che può modificarsi o meno dopo l'infusione del mezzo di contrasto.

La TC è uno strumento diagnostico con applicazioni cliniche molto vaste. In campo nefrourologico è l'indagine di scelta per lo studio delle ghiandole surrenali e degli ascessi pelvici, nonché nella stadiazione locale dei tumori vescicali; inoltre, è molto utilizzata nella diagnosi dei processi infiammatori (ascessi, pielonefrite) e neoplastici del rene e delle vie urinarie. Quando si devono valutare l'anatomia e i processi patologici intrarenali, è opportuno iniettare il mezzo di contrasto iodato. Gli svantaggi di questa metodica consistono nell'alto costo e nella necessità di cooperazione da parte del paziente, che deve rimanere immobile durante l'esecuzione dell'esame.

Risonanza magnetica (RM)

Si tratta di una metodica diagnostica che si basa su un fenomeno fisico differente da quello delle radiazioni ionizzanti. Le molecole di idrogeno contengono un protone che ruota secondo un asse magnetico (spin). In un forte campo magnetico gli atomi di idrogeno, che in un organismo hanno uno spin random, assumono la stessa direzione di spin. Applicando degli impulsi sulle frequenze radio, gli atomi di idrogeno assorbono energia e invertono il loro spin. Terminato l'impulso gli elettroni ritornano al loro spin originale a velocità differenziate ed emettono, allo stesso tempo, energia sotto forma di radiofrequenze. Questo fenomeno prende il nome di *risonanza magnetica nucleare*; le energie emesse variano in base alla densità degli atomi di idrogeno contenuti nei diversi tessuti e sono registrate in una matrice di punti, rielaborate da un'apparecchiatura elettronica sotto forma di immagini dell'organismo e ricostruite secondo le sezioni desiderate (sagittale, frontale, coronale e obliqua).

Le *applicazioni cliniche* della RM sono molteplici; le più importanti consistono nello studio di masse renali, nei casi in cui la TC non è sufficientemente accurata, e nella stadiazione di tumori urologici. L'uso di un *mezzo di contrasto* (il gadolinio-DTPA), escreto principalmente attraverso la filtrazione glomerulare, fornisce informazioni anche sulla funzione renale. I *vantaggi* della RM sulla TC sono rappresentati dall'assenza di radiazioni ionizzanti, dal migliore contrasto tra i tessuti e dalla possibilità di ottenere immagini multiplanari e di valutare la pervietà del lume di un vaso senza utilizzare il mezzo di contrasto. Gli *svantaggi* della RM consistono nell'alto costo delle apparecchiature, nella bassa sensibilità alle calcificazioni e nella possibile dislocazione di strutture metalliche all'interno dell'organismo, come per esempio clip chirurgiche, pacemaker e corpi estranei (proiettili).

Scintigrafia

Lo studio per immagini con sostanze radiomarcate permette di ottenere importanti informazioni sull'anatomia e sulla funzione degli organi dell'apparato urinario senza interferenze sulla loro normale attività e senza i rischi dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti correlati agli esami radiologici.

Le *sostanze radiomarcate* usate nella valutazione degli organi urinari sono l'acido paraamminopirrico marcato con Iodio-131 (PAI-¹³¹I), l'acido dietilentriaminopentacetico marcato con Tecnezio-99 (DTPA-^{99m}Tc), il glucoptonato-^{99m}Tc, l'acido dimercaptosuccinico (DMSA-^{99m}Tc) e la mercaptoacetiltriglicina (MAG₃-^{99m}Tc).

Il **PAI-¹³¹I** è un radiocomposto che viene escreto per l'80% per mezzo della secrezione tubulare e, pertanto, è utilizzato per valutare la funzione tubulare del rene. Il flusso plasmatico renale equivale alla clearance di una sostanza completamente eliminata dal sangue dopo un singolo passaggio attraverso il rene. Poiché il PAI-¹³¹I presenta questa caratteristica, la stima della sua clearance permette di misurare il flusso plasmatico renale.

Il **DTPA-^{99m}Tc** è un radiocomposto utilizzato per lo studio sia della perfusione renale sia delle vie escrettrici urinarie. La sua escrezione avviene per la maggior parte per filtrazione glomerulare, senza un riassorbimento e una secrezione tubulare significative e, pertanto, la stima della sua clearance permette di misurare il filtrato glomerulare renale. Il 90% della dose viene escreto in circa 4 ore. A differenza del PAI, che deve essere necessariamente somministrato in piccole dosi (microcurie), il DTPA-^{99m}Tc può essere utilizzato in dosi maggiori (millicurie), per cui si possono ottenere immagini sequenziali dei reni e delle vie escrettrici.

Il **MAG3-^{99m}Tc** è un nuovo radiocomposto che ha una farmacocinetica uguale a quella del PAI e il vantaggio di fornire immagini simili a quelle ottenute con il tecnezio.

Il **DMSA-^{99m}Tc** è un agente che viene escreto molto lentamente dal rene, per cui a distanza di 6 ore dalla sua somministrazione oltre il 50% della dose rimane legato alla corticale renale. Per questo motivo è una sostanza che consente di ottenere immagini ad alta risoluzione della corticale renale, ma non fornisce informazioni sulla capacità di perfusione e di escrezione del rene. Il glucoptonato ha caratteristiche simili a quelle del DMSA.

SCINTIGRAFIA RENALE

Gli agenti radiomarcati permettono due principali tipi di studio: il renogramma e la scintigrafia sequenziale.

Il **renogramma** è una curva che rappresenta la radioattività riscontrata all'interno del rene in relazione al tempo dopo l'iniezione di un agente radiomarcato come l'ippuran o il DTPA (curva attività-tempo). L'analisi della forma della curva permette di sospettare alcuni tipi di patologia renale come la necrosi tubulare acuta, l'ostruzione delle vie urinarie e il rigetto di un rene trapiantato.

Nella valutazione dell'ostruzione delle vie urinarie si utilizza il renogramma con diuretico, che permette di distinguere le dilatazioni non ostruttive da quelle ostruttive della pelvi renale. Questo esame consiste nell'iniezione di furosemide dopo un tempo variabile dalla somministrazione dell'agente radiomarcato. Nei pazienti con dilatazioni non ostruttive della pelvi renale l'azione del diuretico determina una marcata e rapida riduzione della radioattività, poiché il radiocomposto viene rapidamente spinto in vescica, mentre nelle dilatazioni ostruttive la quantità di radioattività aumenta per l'accumulo di una maggiore quantità di radiocomposto nella pelvi.

Lo studio della corticale renale eseguito con il DMSA-^{99m}Tc è utilizzato nella diagnosi di anomalie di forma del rene (per es., nell'ipertrofia delle colonne di Bertin) che possono simulare la presenza di neoplasie renali; queste sono visualizzate come aree non captanti il radiocomposto.

La **scintigrafia sequenziale** è suddivisa in tre fasi: fase di perfusione, fase parenchimale e fase escretoria; si esegue impiegando come radiocomposto il DTPA-^{99m}Tc o il PAI-¹³¹I. Lo studio della perfusione renale si ottiene con immagini scattate ogni 5 secondi per il primo minuto dalla somministrazione del radiocomposto. In questa fase la gamma-camera visualizza dapprima l'aorta e i vasi iliaci e successivamente le arterie renali (fase di perfusione). Dopo 2-3 minuti dalla somministra-

zione del radiocomposto si ottiene la visualizzazione del parenchima renale (fase parenchimale) e successivamente della pelvi, dell'uretere e della vescica (fase escretoria).

SCINTIGRAFIA VESCICALE

Consiste in una cistografia con agenti radiomarcanti, utilizzata nei bambini per la **diagnosi** e il **follow-up del reflusso vescico-ureterale**. Un millicurie di DTPA-^{99m}Tc viene diluito in soluzione fisiologica e iniettato con un catetere in vescica. Con una gamma-camera si valuta la presenza di radioattività nell'uretere e nella pelvi renale durante la fase di riempimento vescicale e durante la fase minzionale. Il potere di risoluzione è inferiore a quello di una cistografia tradizionale, ma vi è il notevole vantaggio di non sottoporre i soggetti di età pediatrica a ripetute esposizioni ai raggi X.

SCINTIGRAFIA SCROTALE

È un esame **utilizzato per differenziare l'orchiepididimite dalla torsione del testicolo** in presenza di una tumefazione dolente dello scroto. In caso di epididimite l'esame mette in evidenza un'area di ipervascolarizzazione, mentre in caso di torsione si osserva un'area avascolare. Non sempre si ottiene una diagnosi di certezza, in quanto anche un idrocele o un ascesso possono dare un'immagine avascolare, mentre in caso di una torsione valutata tardivamente si possono visualizzare aree di ipervascolarizzazione dovute alla risposta infiammatoria dell'organismo alla necrosi ischemica.

SCINTIGRAFIA SURRENALICA

Grazie all'introduzione di un nuovo radiocomposto, la metaiodiobenzilguanidina marcata con ¹²³I (MIBG-¹²³I), captata selettivamente dai neuroni adrenergici, è possibile oggi porre con grande accuratezza una diagnosi scintigrafica sia di **feocromocitoma** (specificità del 100% e sensibilità del 90%) sia di **neuroblastoma** (100% di specificità e sensibilità). La scintigrafia con MIBG-¹²³I ha un ruolo importante per l'individuazione di feocromocitomi extrasurrenali, feocromocitomi multipli o bilaterali o nei casi in cui la TC e la RM non sono diagnostiche; permette inoltre di effettuare uno screening nelle famiglie di pazienti con neoplasie endocrine multiple (come la **malattia di Sipple**), che hanno un'elevata incidenza di feocromocitomi o iperplasia della midollare del surrene.

SCINTIGRAFIA OSSEA

Utilizza il metilendifosfonato marcato con tecnezio e ha un ruolo fondamentale per la **valutazione metastatica dei tumori urogenitali** e in particolare delle **neoplasie della prostata**. È un esame ad alta sensibilità (oltre il 95% nella valutazione delle metastasi da carcinoma della prostata), ma bassa specificità, per cui in presenza di segmenti ossei ipercaptanti si deve procedere alla conferma con altre metodiche, quali la radiografia dello scheletro, la scintigrafia ossea e la RM.

Tomografia a emissione di positroni (PET)

Fra le recenti tecniche per individuare i tumori, la PET e la PET-TC risultano tra le più efficaci.

Tali metodiche valutano le caratteristiche metaboliche delle cellule neoplastiche utilizzando dei radioisotopi emittenti di positroni, che vengono identificati e localizzati nel corpo umano.

Il fluoro-dessossiglucosio glucidico marcato con fluoro 18 (FDG), sfrutta l'aumento del metabolismo glucidico di molti tumori e ne permette l'identificazione anche prima della comparsa di alterazioni documentabili.

In alcuni tipi di tumore (per es., adenocarcinoma prostatico) la PET ha mostrato una bassa sensibilità e specificità, anche nella ricerca delle metastasi linfonodali pelviche. Questi problemi hanno spinto la ricerca a sviluppare nuovi traccianti (metionina, acetato e colina marcata). Questi traccianti, nonostante alcuni limiti, consentono di differenziare le neoplasie dal tessuto normale sulla base della diversa velocità di sintesi delle proteine.

L'associazione alla PET di una apparecchiatura TAC multistrato migliora notevolmente la localizzazione delle aree di iperattività, facilitando l'individuazione della sede del tumore, con il vantaggio di una maggiore sensibilità e specificità nella identificazione delle metastasi.

SEMEIOTICA ENDOSCOPICA

Cistoscopia

La cistoscopia è l'*esame endoscopico delle basse vie urinarie*. Utilizza strumenti endoscopici di diametro variabile da 16 a 24 F (Fig. 3.17). L'unità di misura di tutti gli strumenti endoscopici e dei cateteri è il French (F) secondo la scala francese di Charrière; esso corrisponde a 1/3 di millimetro. Perciò uno strumento del diametro di 1 mm corrisponde a 3 F.

La cistoscopia ha *indicazioni* precise elencate di seguito:

1. quando il corredo di esami generali, radiologici ed ecografici non consente di ottenere una diagnosi sicura e si rende quindi necessaria la visione diretta della vescica;
2. quando si deve localizzare la sorgente di un'ematuria (vescicale, renale, uretrale). In caso di ematuria alta si può osservare l'eiaculazione di urina ematica direttamente da una papilla o da entrambe. In presenza di ematuria l'esame deve essere eseguito solo se l'emorragia non è massiva, in modo che il lavaggio consenta di avere un mezzo sufficientemente limpido e una buona visibilità;
3. per eseguire prelievi biotipici di neoformazioni o in zone vescicali sospette (cistiti croniche, iperemie sospette, leucoplachie);
4. quando si ritiene utile praticare un cateterismo ureterale, mono o bilaterale:
 - per eseguire successivamente una pielografia ascendente;
 - per lo studio funzionale dei reni (clearance separate ecc.);
 - per eseguire cateterismi ureterali, preoperatori, che permettono una facile individuazione del condotto nel corso dell'intervento (reinterventi, isterectomie allargate per cancro, amputazione di retto, reni inclusi);
5. per completare e definire meglio una diagnosi già posta allo scopo di scegliere la tecnica chirurgica adatta (valvole e stenosi dell'uretra, tumori, calcolosi, adenoma e cancro della prostata);
 - al fine di collegare l'esito dei pregressi interventi, sia chirurgici sia endoscopici (importante nel follow-up dei tumori vescicali) o per seguire terapie locali, particolarmente in caso di tumori;
6. tutte le volte che esiste l'indicazione a una chirurgia endoscopia, che può essere attuata con lo stesso apparecchio.

Ureterorenoscopia

L'ureterorenoscopia è l'*esame endoscopico dell'uretere e della pelvi renale*, utilizzato sia a fini diagnostici che terapeutici. Gli ureterorenoscopi sono strumenti endoscopici, rigidi o flessibili, di diametro variabile da 7,5 a 12,5 F. In genere gli strumenti più sottili sono di più facile uso, ma possono essere impiegati solo a scopo diagnostico. Quelli più grandi possiedono un canale di lavoro che viene utilizzato al fine di introdurre strumenti per frantumare o rimuovere calcoli, lame per

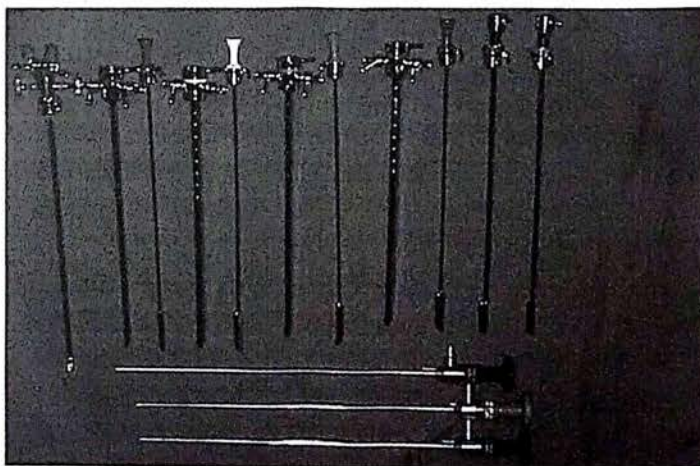


Figura 3.17 Varie tipologie di cistoscopi con diametri differenti.

incidere stenosi ureterali e anse elettriche per rimuovere tumori. Gli ureterorenoscopi flessibili sono utilizzati soprattutto per l'esplorazione della pelvi perché, grazie al meccanismo di deflessione dell'estremità dello strumento, possono essere inseriti all'interno dei calici renali. Sono facili da posizionare e causano scarsi effetti collaterali.

Cateterismo vescicale

Il cateterismo vescicale è utilizzato per scopi diagnostici e terapeutici. A *scopo diagnostico* è impiegato per la cistografia e in alcuni test di urodinamica come la cistomanometria, per stimare il residuo urinario postminzionale e per valutare il bilancio idrico in pazienti con malattie gravi. A *scopo terapeutico* è utilizzato in pazienti gravi incapaci di urinare, nel periodo postoperatorio, nonché in soggetti inoperabili con ostruzione cervico-uretrale grave.

I cateteri differiscono per calibro, forma, tipo di materiale, numero di vie di accesso e tipo di meccanismo di ritenzione. Il calibro è definito dal sistema di misura di Charrière, lo stesso utilizzato per gli strumenti endoscopici. La scelta di un catetere di grosso calibro dipende dalla necessità di eliminare coaguli che possono occludere i cateteri di piccole dimensioni. La forma dipende dalla presenza di deviazioni o angolazioni dell'uretra o di ipertrofia prostatica. Il numero di porte di accesso, invece, dipende dalla necessità di un continuo afflusso di liquido all'interno della vescica, come in caso di sanguinamento vescicale o prostatico, allo scopo di evitare la formazione e la ritenzione di coaguli in vescica.

Il catetere di più comune impiego nella pratica clinica è il Foley calibro 16-18 F. Altri tipi di cateteri sono descritti nella figura 3.18.

Epicistostomia percutanea

Si tratta di una metodica che permette l'evacuazione e il drenaggio di urina direttamente dalla vescica mediante introduzione per via sovrapubica di un catetere che viene lasciato a dimora (cistofix; Fig. 3.19). La manovra è agevolata dall'uso dell'ecografo e va attuata a vescica distesa al fine di garantire la penetrazione e nel rispetto dell'integrità peritoneale.

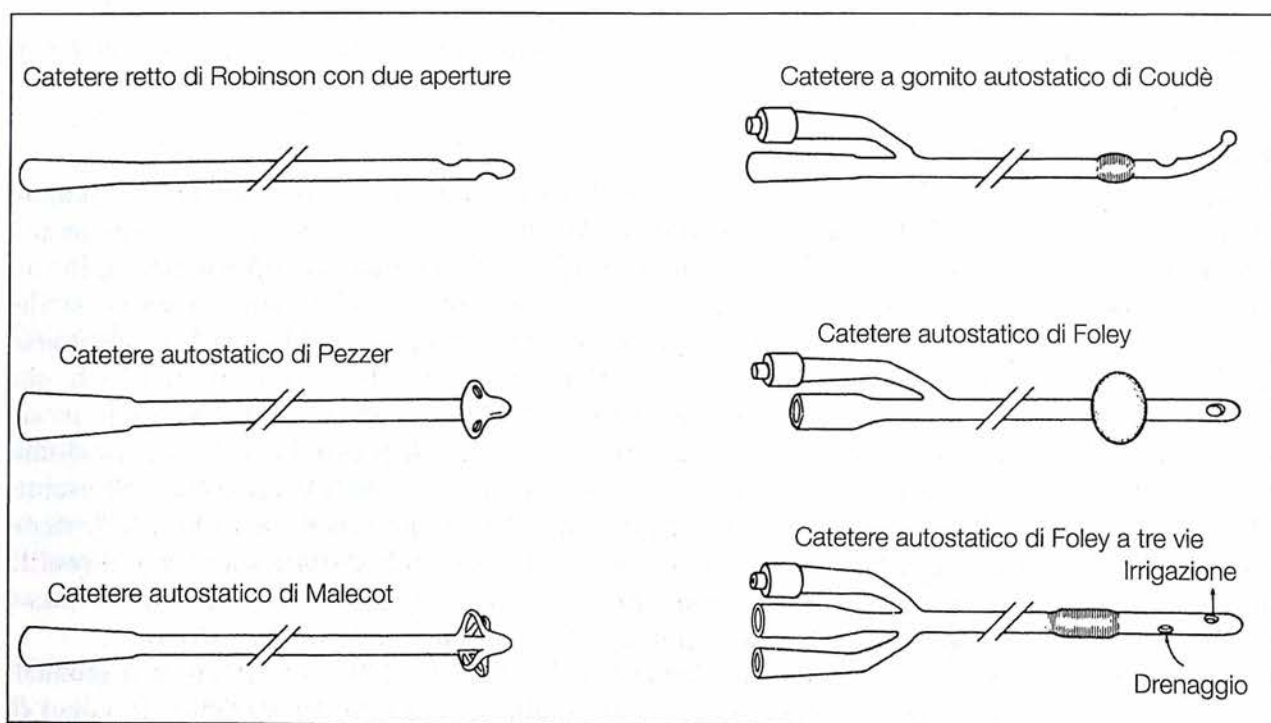


Figura 3.18 Varie tipologie di cateteri.



Figura 3.19 Epicistostomia sovrapubica.

Le indicazioni principali sono:

- ritenzione completa non sondabile per via uretrale;
- cistostomia transitoria nella chirurgia dell'uretra e della prostata;
- traumi dell'uretra;
- nel lattante, in cui è necessario un prelievo di urina sterile; nel bambino, in genere, risulta più indicata la puntura sovrapubica rispetto al prelievo con catetere;
- nei soggetti, prevalentemente di sesso maschile, che richiedono per lungo tempo una caterizzazione.

Esame urodinamico

L'esame urodinamico è un insieme di indagini complementari tra loro che permettono un accurato *studio delle disfunzioni dell'unità vescico-sfinteriale*. Queste indagini sono la cistomanometria con misurazione della pressione addominale, il profilo pressorio uretrale, l'uroflussometria, lo studio pressione-flusso e l'elettromiografia perineale. Gli esami urodinamici, laddove sia possibile, possono essere realizzati con un supporto ecografico e/o radiologico, per cui si parla di *videourodinamica*. Dal punto di vista tecnico è necessaria l'utilizzazione di cateterini di 8 o 10 Ch, che vengono posizionati in vescica e nell'ampolla rettale, e di elettrodi ad aghi o a placche posti sui muscoli perineali. I cateterini servono a misurare, rispettivamente, la pressione vescicale e addominale, mentre gli elettrodi registrano il tono dello sfintere striato durante le diverse fasi dell'esame. Mediante l'infusione di gas o liquidi o di mezzo di contrasto, l'esame analizza sia la fase di riempimento della vescica sia quella del successivo svuotamento. Infatti la cistomanometria e il profilo pressorio uretrale valutano la *fase di riempimento*, l'uroflussometria e lo studio pressione/flusso, invece, la *fase di svuotamento* e l'elettromiografia perineale il *tono dello sfintere striato*.

- **Fase di riempimento.** In condizioni fisiologiche il riempimento della vescica avviene gradualmente con variazioni di pressione endovesicale praticamente non apprezzabili. In corso di cistomanometria (CM), la vescica viene riempita a velocità prestabilita e si valutano contestualmente le seguenti caratteristiche vescicali:

- **capacità:** volume che la vescica è in grado di contenere. I valori di normalità sono di circa 300-350 cm³ per gli uomini e di 350-400 cm³ per le donne;
- **sensibilità:** è il riferimento soggettivo dell'insorgenza dello stimolo minzionale e della massima capacità di contenimento;
- **attività:** in condizioni normali la vescica si lascia distendere senza contrazioni involontarie, con aumenti progressivi di volume introdotto e di pressione generata sulle pareti stesse;
- **compliance:** è il rapporto tra le modificazioni di volume e di pressione nella vescica durante la fase di riempimento; normalmente ciò avviene a bassi valori di pressione.

Il **profilo pressorio uretrale** (PPU) è la misurazione della pressione in tutti i punti dell'uretra, partendo dal collo vescicale fino al meato uretrale esterno. Questa misurazione è sia statica sia dinamica. Durante la fase statica si misurano: la lunghezza funzionale dell'uretra, cioè la lunghezza di uretra che attivamente si oppone alla perdita di urine durante il riempimento della vescica; la pressione uretrale massima (PUM), che è il massimo valore di pressione generato dalle pareti dell'uretra; la pressione di chiusura uretrale massima (PCUM), che è il massimo valore di pressione generato dall'uretra per impedire la perdita di urine in fase di contenimento. Il PPU dinamico, invece, valuta gli stessi parametri della fase statica ma sotto sforzo (per es., colpi di tosse o manovra di Valsalva).

- **Fase di svuotamento.** In condizioni fisiologiche lo svuotamento della vescica avviene per contrazione del detrusore e contemporanea apertura del collo vescicale e degli sfinteri liscio e striato. In questa fase si valutano il flusso minzionale e le pressioni con cui ciò avviene.

L'uroflussometria (UF) è l'esame urodinamico di base, il più semplice da eseguire, facilmente ripetibile e non invasivo: il paziente mingie in un apparecchio che registra l'atto minzionale e lo rappresenta graficamente su assi cartesiani valutando il rapporto volume/tempo. Infatti, i parametri misurati sono:

- **volume minzionale:** quantità di urina eliminata con l'atto minzionale;
- **flusso massimo:** la massima quantità di urina eliminata nell'unità di tempo;
- **flusso medio:** rapporto tra il volume totale di urina eliminato e il tempo di flusso;
- **tempo di flusso:** periodo di tempo impiegato per completare l'atto minzionale;
- **tempo di flusso massimo:** intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio del flusso e il raggiungimento del valore di flusso massimo.

È importante la misurazione di un eventuale residuo postminzionale, che può essere eseguita mediante cateterismo o con valutazione ecografica.

- **Studio pressione-flusso.** È l'analisi più accurata della dinamica minzionale: fornisce informazioni sulle proprietà contrattili del detrusore e sulle caratteristiche dell'uretra. Dopo avere riempito la vescica fino a raggiungere la capacità vescicale massima, si invita il paziente a mingere: lo studio avviene mediante la misurazione, eseguita da cateterini, dei valori di pressione addominale, vescicale e detrusoriale e dei valori di flusso in ogni istante dell'atto minzionale.

CLASSIFICAZIONE DELLE DISFUNZIONI VESCICO-SFINTERIALI

La vescica e gli sfinteri liscio e striato, sebbene siano strutture anatomiche indipendenti, costituiscono un'unità funzionale; pertanto gli esami urodinamici, in assenza di flogosi o di patologie neoplastiche, mirano a svelare le cause delle disfunzioni dell'unità vescico-sfinteriale.

Le **cause** di tali disfunzioni possono essere:

- patologie del sistema nervoso centrale (SNC) e/o comportamentali;
- disturbi delle strutture muscolari vescico-uretrali;
- anomalie anatomiche.

Nella **fase di riempimento** le disfunzioni sono apprezzabili a carico della vescica e dell'uretra. Per quanto concerne la vescica, le alterazioni in corso di cistomanometria sono relative a: **capacità**, che può essere normale, ridotta o aumentata, in rapporto al volume massimo di riempimento; **sensibilità**, che è normale, ridotta (vescica iposensitiva: necessari grossi volumi per indurre

l'insorgenza dello stimolo minzionale) o aumentata (vescica ipersensitiva: stimolo minzionale riferito a bassi volumi di sostanza); **attività**, che in condizioni normali è assente, in quanto la vescica si lascia distendere passivamente. La vescica e gli sfinteri liscio e striato, al contrario, in condizioni patologiche possono dare origine a contrazioni involontarie e tale situazione si definisce iperattività detrusoriale; **compliance**, che essendo il risultato del rapporto volume/pressione, è aumentata se prevale l'aumento di volume e ridotta se prevale l'aumento di pressione.

Sempre in fase di riempimento, con il profilo pressorio uretrale si valuta il meccanismo di chiusura dell'uretra; in condizioni normali la pressione di chiusura dell'uretra è un valore positivo e maggiore della pressione addominale: questa situazione garantisce la continenza urinaria. Invece, si definisce "meccanismo di chiusura uretrale incompetente" la situazione in cui la pressione di chiusura uretrale è inferiore a quella vescicale e diviene causa di fuga di urine.

In **fase di svuotamento** si apprezzano le disfunzioni del detrusore e dell'uretra: in condizioni normali il completo svuotamento della vescica avviene mediante una contrazione detrusoriale volontaria. Con lo studio pressione-flusso si esaminano le capacità contrattili del detrusore, il quale è ipoattivo o ipocontrattile se la sua contrazione non garantisce il completo svuotamento vescicale, mentre è acontrattile se non si apprezza alcuna contrazione durante la fase minzionale; se questa assenza di contrattilità del detrusore è secondaria a un danno neurologico, si parla di areflessia detrusoriale. In altre circostanze, come nell'uropatia ostruttiva organica o nell'incoordinazione sfinterica, sebbene il detrusore sviluppi pressione elevate, la sua ipercontrattilità permette un basso volume minzionale. L'uretra normofunzionante, durante l'atto minzionale, si apre e permette la fuoriuscita di urine; tuttavia durante la fase di svuotamento lo sfintere striato può continuare a contrarsi con alte pressioni contemporaneamente alla contrazione detrusoriale, rendendo difficoltosa o impedendo completamente la minzione: si definisce questa situazione incoordinazione sfinterica o dissinergia vescico-sfinteriale se è dovuta a una patologia neurologica.

SEMEIOTICA STRUMENTALE

Biopsia renale

Si esegue sul polo inferiore del rene sinistro con aghi manuali, semiautomatici o automatici di calibro 14, 16 e 18 Gauge.

Esami da eseguire in preparazione alla biopsia: ematocrito, conta piastrinica, prove della coagulazione.

Indicazioni alla biopsia: sindrome nefrosica, insufficienza renale acuta o cronica di incerta natura, macroematuria intrinfettiva, anomalie urinarie.

Controindicazioni alla biopsia: rene unico, rene grinzoso o malformato, rene neoplastico, alterazioni della coagulazione.

Esami istologici: ematossilina-eosina, PAS, argento-metenamina, tricromica di Masson, rosso Congo, ematossilina fosfotungstica.

Esame dell'immunofluorescenza: antisieri fluoresceinati IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q, fibrinogeno-fibrina, kappa e lambda.

Esame alla microscopia elettronica: fissazione in glutaraldeide e acido osmico, inclusione in epon.

Esami di biologia molecolare: RT-PCR, ibridizzazione *in situ*.

Biopsia prostatica

Si esegue nei casi di sospetta neoplasia.

Esami radiologici

Radiografia diretta dell'addome: anomalie dello scheletro, calcoli, calcificazioni.

Urografia endovenosa: alterazioni morfologiche e funzionali dei reni e delle vie urinarie.

Pielografia ascendente: visualizza l'apparato escretore di un rene che non filtra il mezzo di contrasto.

Pielografia anterograda: visualizza pelvi renale e uretere con iniezione diretta del mezzo di contrasto nella

(segue)

(continua)

pelvi.

Cistografia: visualizza la vescica e studia la sua funzione.

Uretrografia: valuta la patologia dell'uretra.

Deferentografia: valuta la patologia del dotto deferente e delle vescichette seminali.

Cavernosografia: valuta l'impotenza vascolare venosa.

Linfografia: individua metastasi linfonodali da neoplasie dell'apparato urinario.

Angiografia: si utilizza nella valutazione chirurgica del donatore di rene, nella diagnosi dell'ipertensione nefro-vascolare e in altre condizioni patologiche.

Venografia: si utilizza nella diagnosi dell'ipertensione nefrovascolare.

Ecografia

Renale: valuta dimensioni, forma e spessore del parenchima renale e differenziazione cortico-midollare; differenzia strutture a contenuto liquido da quelle solide; individua la presenza di calcoli o calcificazioni; valuta l'entità di un'idronefrosi; è utilizzata per tutte le patologie prostatiche e vescicali ed è importante per molte manipolazioni coperte sul rene e come guida per la biopsia renale.

Vescicale: è utilizzata per la diagnosi di calcoli, tumori, diverticoli e per la valutazione del residuo vescicale.

Prostatica: è utilizzata per la diagnosi precoce del carcinoma e come guida per la biopsia, inoltre risulta utile per valutare le dimensioni della prostata.

Scrotale: è utilizzata per la diagnosi dell'idrocele, dello spermatocele e delle affezioni maligne del testicolo.

Uretrale: è utilizzata per la diagnosi di stenosi e valvole uretrali.

Ecocolor-Doppler

Renale: visualizza con il colore la vascolarizzazione e il tipo di flusso sanguigno; è utilizzato nella stenosi dell'arteria renale e nello studio vascolare del rene trapiantato.

Scrotale: è utilizzato nella diagnosi del varicocele.

Penieno: è utilizzato nella diagnosi delle disfunzioni erettili.

Tomografia computerizzata (TC)

È utilizzata per la diagnosi delle affezioni che colpiscono le ghiandole surrenali, i reni e le vie urinarie.

Risonanza magnetica (RM)

È utilizzata nello studio delle masse renali.

Scintigrafia

È utilizzata per la valutazione del flusso plasmatico renale (PAI-¹³¹I) e del filtrato glomerulare (DTPA-⁹⁹Tc), dell'ostruzione del giunto pielo-ureterale e per il follow-up del reflusso vescico-ureterale.

Sostanze più usate: PAI-¹³¹I, DTPA-⁹⁹Tc, DMSA-⁹⁹Tc, MAG₃-⁹⁹Tc, MIBG-¹²³I.

Cistoscopia

È utilizzata per la diagnosi della patologia uretrale e vescicale.

Ureterorenoscopia

È utilizzata per la diagnosi della patologia dell'uretere e della pelvi.

Cateterismo vescicale

È utilizzato per scopi diagnostici (cistografia, cistomanometria, valutazione del residuo postmizionale e del bilancio idrico) e terapeutici (pazienti incapaci di urinare, decorso postoperatorio, soggetti inoperabili per grave ostruzione cervico-uretrale).

Esame urodinamico

È utilizzato nello studio delle disfunzioni dell'unità vescico-sfinteriale (cistomanometria, profilo pressorio uretrale, uroflussometria, studio pressione-flusso, elettromiografia perineale).

2. The second part of the document focuses on the financial aspects of the organization. It provides a detailed breakdown of the budget, including income, expenses, and the resulting surplus or deficit. This section also discusses the various financial risks and the strategies used to mitigate them, ensuring the financial stability of the organization.

3. The third part of the document addresses the operational aspects of the organization. It describes the various processes and procedures used to manage the organization's day-to-day activities, from procurement to distribution. This section also discusses the various challenges faced by the organization and the strategies used to overcome them, ensuring the efficient and effective operation of the organization.

4. The fourth part of the document discusses the human resources of the organization. It provides a detailed overview of the organization's workforce, including the various departments and the roles of the employees. This section also discusses the various human resources management practices used by the organization, from recruitment to training, ensuring the organization has the right people in the right places.

5. The fifth part of the document discusses the legal and regulatory aspects of the organization. It provides a detailed overview of the various laws and regulations that apply to the organization, from tax law to labor law. This section also discusses the various legal and regulatory risks and the strategies used to mitigate them, ensuring the organization is in full compliance with all applicable laws and regulations.

6. The sixth part of the document discusses the environmental aspects of the organization. It provides a detailed overview of the organization's environmental impact, including the various emissions and the resources used. This section also discusses the various environmental management practices used by the organization, from waste management to energy conservation, ensuring the organization is committed to sustainable development.

7. The seventh part of the document discusses the social aspects of the organization. It provides a detailed overview of the organization's social impact, including the various community development projects and the social responsibilities of the organization. This section also discusses the various social management practices used by the organization, from community engagement to social reporting, ensuring the organization is committed to social responsibility.

8. The eighth part of the document discusses the overall performance of the organization. It provides a detailed overview of the organization's performance across all the various aspects discussed in the previous sections, from financial performance to social performance. This section also discusses the various performance management practices used by the organization, from performance measurement to performance improvement, ensuring the organization is continuously improving its performance.

9. The ninth part of the document discusses the future of the organization. It provides a detailed overview of the organization's vision and mission, and the various strategies used to achieve them. This section also discusses the various future risks and the strategies used to mitigate them, ensuring the organization is prepared for the future.

10. The tenth part of the document discusses the conclusion of the document. It provides a detailed overview of the key findings and recommendations of the document, and the various actions that need to be taken to implement them. This section also discusses the various future risks and the strategies used to mitigate them, ensuring the organization is prepared for the future.

MALFORMAZIONI DELL'APPARATO UROGENITALE

P. Ditunno, F.P. Selvaggi, F.P. Schena, F. Pesce

EMBRIOLOGIA DELL'APPARATO UROGENITALE

Il *rene* nell'uomo si sviluppa attraverso **3 stadi**: pronefro, mesonefro, metanefro.

Il primo stadio, *pronefro*, appare durante la fine della 3ª settimana di gestazione. I tubuli rudimentali del pronefro, in numero di 6-10 a livello del 4°-14° somite, sboccano in un dotto escretore che confluisce caudalmente nella cloaca. Dopo la 4ª settimana di gestazione, il pronefro scompare ed è sostituito dal mesonefro, che si sviluppa in posizione immediatamente caudale rispetto al pronefro.

Il *mesonefro* si sviluppa bilateralmente dal mesoderma intermedio, che prende il nome di corda nefrogenica. Il mesonefro è composto da una serie di tubuli uriniferi, ciascuno dei quali termina prossimalmente a guisa di coppa (capsula di Bowman) che circonda un gavocciolo di capillari, che costituiscono il glomerulo primitivo. Ciascun tubulo urinifero, durante lo sviluppo, si allunga diventando più tortuoso e collegandosi distalmente con un dotto escretore situato medialmente, che prende il nome di dotto mesonefrico o di Wolff. I due dotti mesonefrici, a loro volta, sboccano caudalmente nella cloaca. Nell'8ª settimana di gestazione, il dotto scompare a eccezione di alcuni tratti che si sviluppano in strutture permanenti dell'organismo adulto. Nel maschio è il precursore dei vasi deferenti, delle vescichette seminali e dei dotti eiaculatori; nella donna, invece, i resti del dotto mesonefrico sono vestigiali.

Infine, il terzo stadio, *metanefro*, si sviluppa dal mesoderma intermedio e dal dotto mesonefrico al termine della 5ª-6ª settimana di gestazione. A livello del 28° somite (prima vertebra sacrale) dal dotto mesonefrico si sviluppa un diverticolo che costituisce l'abbozzo ureterale. L'apice dell'abbozzo ureterale è circondato da tessuto mesodermico che deriva dalla porzione caudale della corda nefrogenica denominata blastema metanefrico (Fig. 4.1). Durante lo sviluppo dell'embrione, l'abbozzo ureterale si allunga migrando in senso cefalico e spingendo con sé il blastema metanefrico, che diventa progressivamente più grande. Questo tessuto, sotto l'influenza dell'abbozzo ureterale, produrrà i nefroni definitivi a cominciare dalla 7ª settimana di gestazione. In mancanza dell'abbozzo ureterale i nefroni non si sviluppano. Questo uretere rudimentale allungandosi va incontro a divisioni multiple per formare la pelvi, i calici e i dotti escretori. Le divisioni sono dicotomiche e più frequenti nelle regioni polari dei reni primitivi che nella porzione centrale. Il processo di divisione porta alla formazione delle piramidi renali. Ciascuna piramide con la sovrastante corticale costituisce il lobo renale primitivo. Il numero dei lobi dipende, quindi, dal numero dei calici. Tra la 4ª e l'8ª settimana di gravidanza il rene migra in posizione cefalica uscendo dal piccolo bacino per assumere nell'adulto la posizione a livello della prima vertebra lombare. Durante questo percorso il rene ruota secondo il suo asse longitudinale di 90° in modo tale che la pelvi da anteriore assume una posizione mediale e il margine convesso da dorsale diviene laterale. Al 4° mese di gravidanza vi sono 14 lobi renali, 7 anteriori e 7 posteriori, separati da un setto di tessuto connettivale. Questa delimitazione netta va lentamente scomparendo; inoltre alcuni calici si fondono tra loro, per cui il rapporto di uno a uno tra calici e papille si perde nel rene adulto. Questo processo di assimilazione è più evidente nelle regioni polari con la formazione di calici composti, in cui drenano da 2 a 4 papille.

Il *tratto urinario inferiore* si sviluppa dalla cloaca, una dilatazione della porzione terminale dell'intestino fetale, dopo che si sono verificati l'incurvamento del piatto embrionale e il posizionamento anteriore dell'allantoide nella radice del corpo fetale. La cloaca è separata dall'esterno da un foglietto ectodermico che prende il nome di membrana cloacale. Durante la 7ª settimana, per la crescita progressiva in senso caudale di una

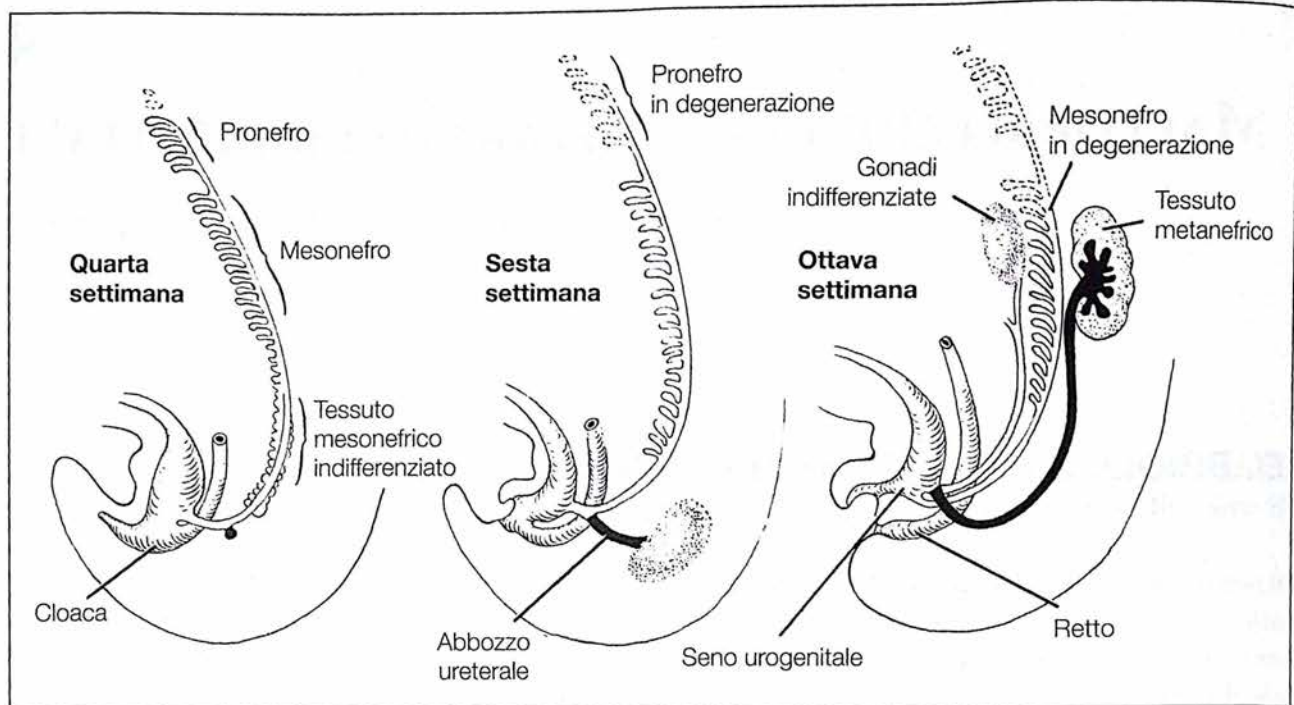


Figura 4.1 Rappresentazione schematica dello sviluppo dell'apparato urogenitale.

membrana (setto urorettale) la cloaca si divide in una porzione ventrale e una dorsale. La porzione dorsale dà origine al retto, mentre la porzione ventrale costituisce il seno urogenitale. La membrana cloacale ruota verso il basso e posteriormente e, dopo la separazione della cloaca in due cavità, si perfora in corrispondenza del seno urogenitale, a formare l'ostio urogenitale, e del retto, a formare l'ano. Per progressivo assorbimento del dotto mesonefrico nella cloaca, durante la 7ª settimana, il dotto mesonefrico e l'uretere rudimentale presentano due sbocchi indipendenti nella cloaca. A questo fa seguito la migrazione del dotto mesonefrico verso il basso e medialmente mentre l'uretere migra verso l'alto. Il tessuto mesodermico che si interpone tra queste due strutture tubulari produrrà il trigono. Poco dopo la formazione dei dotti di Wolff, lateralmente a questi, si forma un nuovo paio di dotti derivati da un'evaginazione del celoma (dotti di Müller). Questi convergono tra loro sulla linea mediana a livello della parete dorsale del seno urogenitale dove costituiscono un rilievo denominato tubercolo di Müller. Questo tubercolo permette di distinguere nel seno urogenitale una porzione pelvica e ventrale e una uretrale (Fig. 4.2).

La porzione ventrale del seno urogenitale produrrà la vescica, la porzione sopramontanale dell'uretra maschile e l'intera uretra femminile.

La porzione uretrale del seno urogenitale costituirà nell'uomo la porzione inframontanale dell'uretra prostatica e l'uretra membranosa mentre nella donna la porzione terminale e il vestibolo della vagina.

La **ghiandola prostatica** si sviluppa durante il 3°-4° mese di gestazione intorno agli sbocchi dei dotti mesonefrici nel seno urogenitale da estroflessioni di cordoni cellulari che derivano dal dotto mesonefrico stesso. Mentre questi cordoni si ramificano e si tubularizzano a formare la componente secernente della prostata, il mesenchima circostante costituirà la porzione stromale della ghiandola.

Nella regione infraombelica, intorno alla membrana cloacale, il mesoderma prolifera e forma il **tubercolo genitale**. Nell'uomo questo tubercolo si ingrossa e si allunga a formare il pene. Sulla sua faccia ventrale si sviluppa un solco (solco uretrale) delimitato da due creste (creste uretrali). Tra la 10ª e la 14ª settimana di gestazione queste creste convergono medialmente e chiudono il solco uretrale, formando un canale che costituisce la porzione peniena dell'uretra. I corpi cavernosi

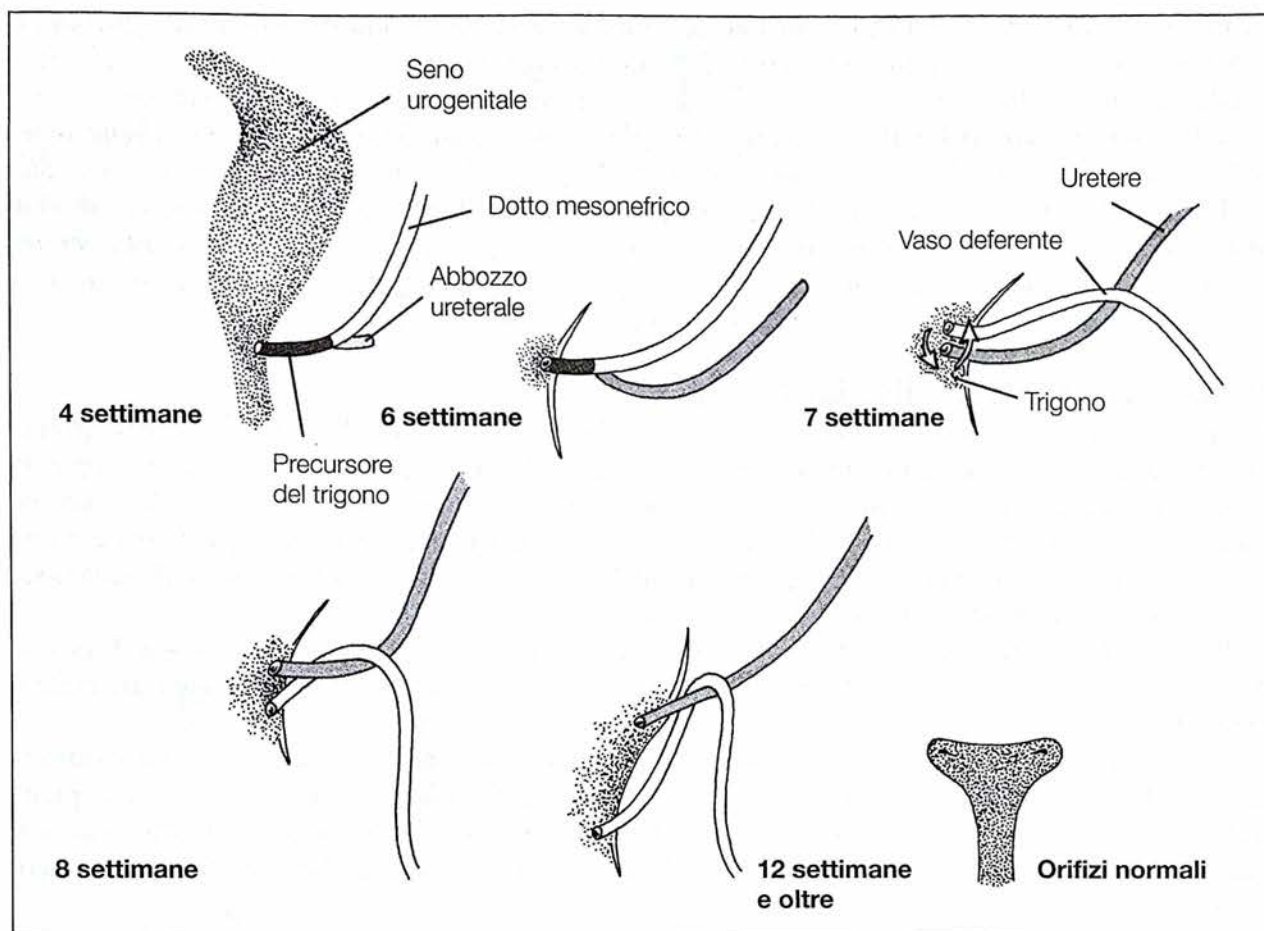


Figura 4.2 Rappresentazione schematica della formazione dell'abbozzo ureterale dal dotto mesonefrico e del rapporto anatomico di queste due strutture con il seno urogenitale.

si formano per invasione del tubercolo genitale da parte di cellule mesenchimali. Il corpo spongioso dell'uretra si forma da isole di mesenchima intorno all'uretra. La porzione terminale dell'uretra maschile o uretra glandulare si sviluppa in seguito alla canalizzazione di un cordone di cellule ectodermiche all'interno di un ammasso di mesenchima che costituirà il glande. Nella donna il tubercolo genitale si accresce in misura minore e dà origine al clitoride. Le pieghe uretrali rimangono separate e formano le piccole labbra. Nel terzo mese di gestazione si riconosce un rigonfiamento genitale sotto il tubercolo genitale che formerà lo scroto nell'uomo e le grandi labbra nella donna.

Lo sviluppo dei testicoli e delle ovaie è uguale nella fase iniziale. Tra la 5^a e la 6^a settimana di gestazione si forma un ispessimento epiteliale della cavità celomatica che prende il nome di cresta genitale.

L'**ovaio** si sviluppa da un ammasso di cellule, circondato da un rivestimento epiteliale. Ciascun uovo si riveste di tessuto connettivale dando origine a un follicolo primitivo. Aderenze all'utero, che formeranno nell'adulto il legamento ovarico, determinano la discesa dell'ovaio nel piccolo bacino.

Il **testicolo** si forma per l'invaginazione di cordoni di cellule epiteliali dalla superficie della cresta genitale. In seguito si sviluppa una tunica albuginea che separa il testicolo rudimentale dall'epitelio di superficie. Il testicolo è collegato al mesoderma per mezzo di un mesentere denominato mesorchio. Questi cordoni epiteliali svilupperanno distalmente i tubuli seminiferi mentre prossimalmente, verso il mesorchio, si riuniranno nella rete testis. Residui del mesonefro diventeranno i dotti efferenti del testicolo. In questo stadio il testicolo è situato nella cavità addominale posteriore-

re, ricoperto dal peritoneo. Pieghe peritoneali formano la piega inguinale e la cresta inguinale. Il *gubernaculum testis* si sviluppa all'interno della cresta inguinale e guiderà il testicolo attraverso il canale inguinale nella discesa verso lo scroto, che avviene dal 3° all'8° mese di gravidanza.

Nell'uomo il *dotto di Wolff* darà origine all'*epididimo*, ai *vasi deferenti*, alle *vescichette seminali*, ai *dotti eiaculatori* e al *veru montanum*. Dal dotto di Müller derivano strutture vestigiali quali l'utricolo prostatico e l'appendice del testicolo (l'idatide di Morgagni). Nella donna, i *dotti di Müller* daranno origine alle *tube uterine*, dopo essersi fuse medialmente all'*utero*, alla *cervice uterina*, alla *vagina* e all'*uretra prossimale*. La porzione distale del dotto di Wolff si atrofizza mentre la porzione prossimale darà origine al dotto di Gartner (Fig. 4.3).

MALFORMAZIONI UROGENITALI

L'*incidenza* di anomalie congenite importanti dell'apparato urogenitale è del 2-3% nei neonati vivi. Un altro 2-3% viene scoperto entro i 5 anni di età. Minori alterazioni strutturali dell'apparato urogenitale vengono riscontrate in circa il 15% dei neonati vivi. Il riscontro di malformazioni minori ha un'importanza clinica rilevante. Infatti, il rischio di malformazioni maggiori è meno dell'1% in assenza di malformazioni minori, ma sale al 3% in presenza di una malformazione minore, al 10% in presenza di 2 e al 20% in presenza di 3.

Molte malformazioni sono familiari, includendo anomalie visibili esternamente come l'ipospadia e il criptorchidismo o anomalie interne come il rene policistico, il reflusso vescico-ureterale o l'ostruzione del giunto pielo-ureterale.

Oltre all'*anamnesi* familiare, è importante raccogliere una corretta anamnesi sulla gravidanza e, in particolar modo, è necessario conoscere eventuali differenze tra l'età gestazionale e quella reale del feto (clinica ed ecografica), la storia dei movimenti fetali, la comparsa di infezioni o di qualunque altra malattia, la presenza di oligoidramnios o polioidramnios, l'abuso di farmaci, alcol o fumo.

Durante l'*esame obiettivo* bisogna porre particolare attenzione all'eventuale presenza di asimmetrie o lassità della parete addominale, alla palpazione dei reni e di ogni massa addominale patologica. I reni sono facilmente palpabili nel neonato e il rene è la sede più comune di origine di una massa. La transilluminazione di una massa può completare l'esame obiettivo dell'addome. È importante esaminare anche i genitali e, in particolare, valutare le dimensioni del pene, la presenza e la forma del prepuzio, la presenza di corde, la posizione del meato uretrale esterno e la presenza e le dimensioni dei testicoli. Nella donna è importante valutare la presenza e la posizione del meato uretrale e dell'introito vaginale, le dimensioni del clitoride, le piccole e grandi labbra e la regione inguinale e perineale.

È necessaria anche la *valutazione di altri apparati*, giacché spesso anomalie in altri organi si associano a malformazioni dell'apparato urogenitale.

Nel sospetto di una malformazione la prima indagine da eseguire è l'*ecografia*, che può essere utilizzata come test di screening per i familiari di pazienti con malattie ereditarie. È, inoltre, di grande ausilio anche per la diagnosi e il follow-up di malformazioni già presenti nel feto. Un altro mezzo per studiare il feto è l'*amniocentesi* che permette di identificare le anomalie cromosomiche attraverso l'analisi cromosomica delle cellule fetali.

Circa il 3% dei neonati vivi presenta una malformazione associata a un'anomalia cromosomica (0,5%), a un'alterazione genica singola (0,7%) o a un'alterazione poligenica (1,8%).

Tra le anomalie associate ad alterazioni cromosomiche ricordiamo la *sindrome di Down* o *trisomia 21*, in cui si rileva la presenza di maschi ipogonadici con micropenia e spesso criptorchidismo, la *trisomia 18* (*sindrome di Edwards*) che si associa a rene a ferro di cavallo nel 50% dei casi o a ipospadia e criptorchidismo e la *trisomia 13* (*sindrome di Patau*) associata a malformazioni renali in oltre il 70% dei casi. Infine la *trisomia 8* che si associa a idronefrosi, reflusso vescico-ureterale e criptorchidismo.

La *sindrome di Prader-Willi* (delezione del braccio lungo del cromosoma 15) si associa a ipogonadismo e criptorchidismo.

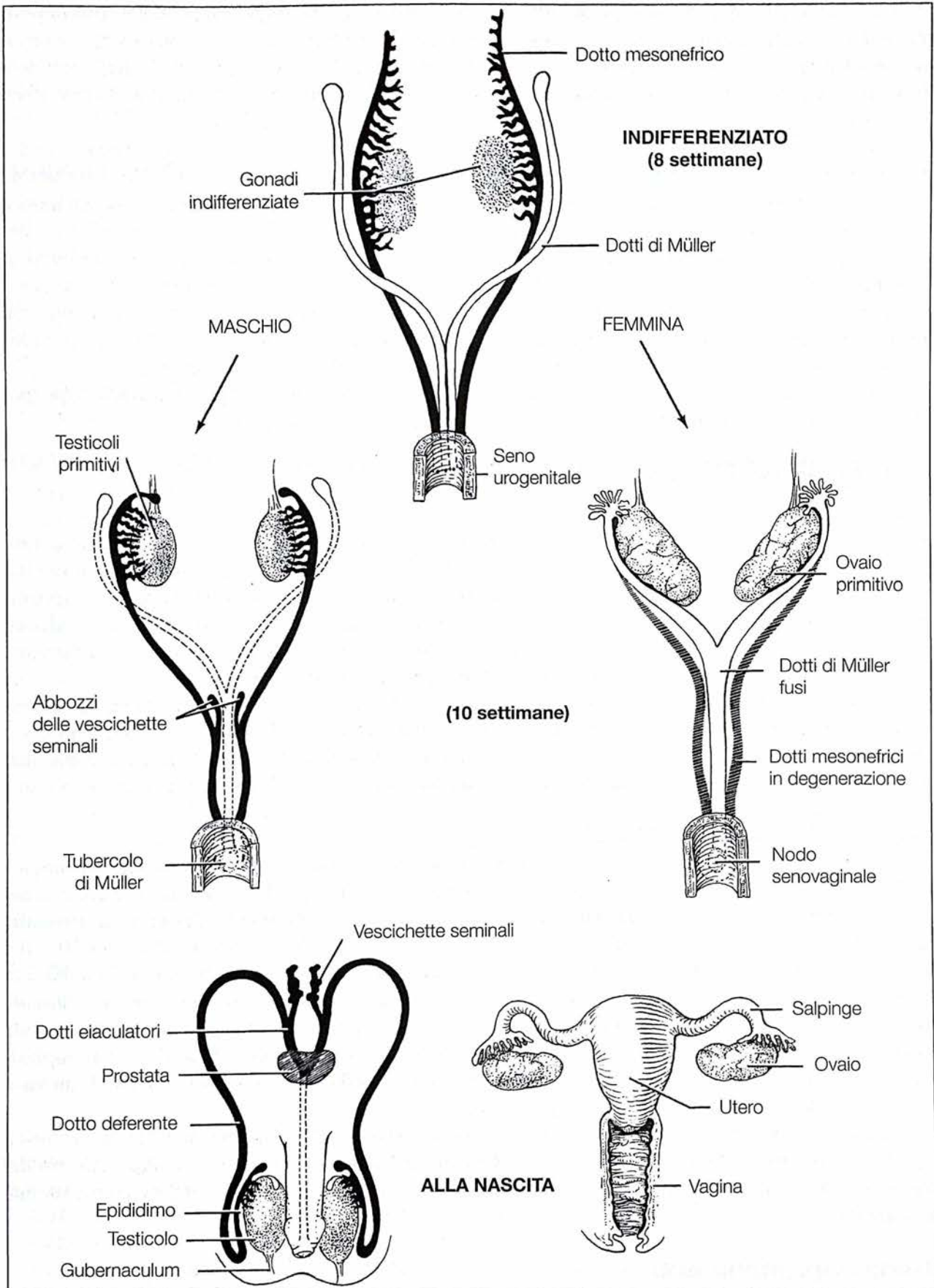


Figura 4.3 Rappresentazione schematica della trasformazione delle gonadi indifferenziate nell'apparato genitale definitivo maschile e femminile.

Tra le anomalie dei cromosomi sessuali vi sono due sindromi importanti. Nella **sindrome di Turner** i pazienti sono di bassa statura con ovaie disgenetiche, tipico collo con una piega posteriore e nella metà dei casi presentano una malformazione renale, la più comune delle quali è il rene a ferro di cavallo. I pazienti con **sindrome di Klinefelter** sono caratterizzati da alta statura; nella metà dei casi presentano ginecomastia, pene e testicoli di piccole dimensioni.

Tra le malformazioni associate a un'alterazione genica singola vi sono alcune sindromi molto frequenti. La **sindrome di Alport** è la forma più comune di nefrite ereditaria ed è caratterizzata da sordità neurologica. L'**acidosi tubulare di tipo I** si associa a ritardo della crescita, nefrocalcinosi e nefrolitiasi. La **sclerosi tuberosa**, malattia autosomica dominante, è caratterizzata da ritardo mentale, epilessia, fibromi cutanei e in circa la metà dei casi da angiomiolipomi renali. La **malattia di von Recklinghausen** è caratterizzata da macchie cutanee caffelatte, angiomiolipomi, feocromocitomi e stenosi dell'arteria renale. La **malattia di von Hippel-Lindau** si presenta con emangiomi retinici e cerebellari e, in un terzo dei casi, con carcinomi renali spesso multipli e bilaterali e feocromocitoma. Nell'ambito dello stesso tipo rientrano il **rene policistico** e la **cistinosi**.

Tra le malformazioni associate a un'alterazione poligenica vi sono il **criptorchidismo**, l'**ipospadia** e il **reflusso vescico-ureterale**, che saranno trattati più avanti in questo capitolo.

MALFORMAZIONI RENALI

Agenesia renale bilaterale

È un'anomalia molto rara: ha un'incidenza di 1 caso su 4800 nascite. Nel 75% dei casi sono colpiti soggetti di **sex maschile**. L'eziologia è sconosciuta. Questa anomalia, incompatibile con la vita, si associa a numerose altre anomalie dell'apparato respiratorio (**ipoplasia polmonare**), dell'apparato cardiovascolare e gastrointestinale (50%), sirenomelia (gambe e/o piedi fusi), criptorchidismo (33%), agenesia testicolare (10%). Questi neonati hanno un **basso peso alla nascita**. È presente oligoidramnios (scarso liquido amniotico) nell'utero delle madri di questi soggetti.

Tipica di questi neonati è la **facies di Potter**, caratterizzata da un aspetto senile, una piega cutanea sulla palpebra inferiore, una fossetta prominente tra il labbro inferiore e il mento e un'attaccatura bassa dell'orecchio. Circa il 40% di questi neonati è già morto alla nascita mentre la restante percentuale non sopravvive oltre le prime 24-48 ore per il deficit respiratorio causato dall'ipoplasia polmonare.

Agenesia renale unilaterale

Si riscontra 1 caso ogni 1100 nascite con un rapporto uomo/donna di 1,8:1. La base embriologica dell'agenesia renale unilaterale consiste nell'arresto dello sviluppo della gemma ureterale o nel mancato raggiungimento del blastema metanefrico. Si associa nel 20-40% dei casi ad anomalie dell'apparato genitale. Anche altri apparati possono essere coinvolti: cardiovascolare nel 30% dei casi, gastrointestinale nel 25% e muscolo-scheletrico nel 14%.

È un'anomalia del tutto asintomatica. Di solito, questa anomalia viene messa in luce durante una valutazione per irregolarità mestruali o per una massa pelvica in una **donna** in età puberale oppure per l'osservazione radiologica di un utero bicornuto o unicornuto e/o una vagina ipoplasica. Nell'**uomo** può essere sospettata se durante una visita medica si riscontra l'assenza di un vaso deferente e della coda e del corpo dell'epididimo.

La diagnosi può essere confermata da un'ecografia addominale o da un'urografia endovenosa; questi esami, oltre a dimostrare l'**assenza di un rene**, evidenziano l'**ipertrofia compensatoria del rene opposto**. L'anomalia non comporta una riduzione della sopravvivenza se il rene controlaterale è normale.

Rene soprannumerario

La presenza di un terzo rene è un'anomalia molto rara. È importante non confondere questa anomalia con la duplicazione della pelvi o dell'uretere in un rene unico, che è una malformazione di gran lunga più frequente. Un **terzo rene** può derivare dalla presenza di un secondo abbozzo urete-

rale o da una divisione precoce dell'abbozzo ureterale, che penetra nel blastema metanefrico dividendolo in due entità separate. Di solito il rene soprannumerario è situato nella pelvi con un uretere che deriva dall'uretere del rene normale. Più raramente è situato cranialmente rispetto al rene normale, nel qual caso ha un uretere autonomo in alcuni casi con sbocco ectopico. È una malformazione asintomatica, anche se spesso si associa a idronefrosi o litiasi.

Ipoplasia renale

L'ipoplasia renale o *rene piccolo congenito* è caratterizzata da minore sviluppo dell'organo, che appare peraltro del tutto normale (*ipoplasia armonica*). L'abuso di cocaina o di alcol durante la gravidanza è stato chiamato in causa come possibile fattore favorente l'insorgenza di questa affezione.

È importante distinguere questa anomalia da un'ipotrofia acquisita che può essere anche armonica, quando rappresenta l'esito di una trombosi o di una stenosi dell'arteria renale, o disarmonica, quando è caratterizzata da irregolarità della forma e della superficie per esiti cicatriziali di una pielonefrite o di un reflusso vescico-ureterale.

In alcuni casi reni piccoli, in particolare se associati a displasia, possono essere responsabili di ipertensione arteriosa.

MALATTIE CISTICHE DEI RENI

Le malattie cistiche dei reni includono numerosi disordini strutturali dei reni a eziologia differente che compaiono nelle diverse età della vita; la sintomatologia è variabile: nella fase iniziale può essere assente sino a giungere all'insufficienza renale cronica. In molti casi il disordine cistico è sistemico perché colpisce sia i reni sia altri organi.

La classificazione più recente suddivide le malattie cistiche dei reni in due gruppi: le *forme genetiche e non genetiche*. Nel primo gruppo i disordini inclusi sono congeniti, con una trasmissione ereditaria che può essere autosomica dominante o recessiva (Tab. 4.1). Nel secondo gruppo rientrano i disordini dello sviluppo (displasia multicistica, reni a spugna) e quelli acquisiti (cisti renale semplice, cisti renali nei pazienti uremici cronici).

In tutti questi casi l'approccio del medico verso il paziente con una malattia cistica del rene o dei reni deve consistere nella raccolta di un'*accurata anamnesi familiare*, nella *costruzione dell'albero genealogico* e nella valutazione della *consanguineità della malformazione renale*. Sarà utile in tal caso far eseguire l'ecografia renale a tutti i familiari del paziente. Inoltre, è necessario indagare sull'eventuale presenza di cisti in altri organi e controllare la pressione arteriosa.

La valutazione della malformazione renale dovrà essere effettuata con l'ecografia renale e la tomografia computerizzata (TC); inoltre sarà necessario controllare la funzione renale e far eseguire un esame completo delle urine, inclusa la proteinuria delle 24 ore.

Eziopatogenesi

Nel meccanismo di formazione delle cisti renali intervengono tre fattori:

1. proliferazione delle cellule tubulari;
2. secrezione del liquido nella cisti;
3. alterazioni della matrice extracellulare.

L'*incrementata proliferazione delle cellule tubulari* consiste in un'iperplasia che include polipi e adenomi; essa è dovuta a un'aumentata sensibilità al fattore di crescita dell'epidermide (*epidermal growth factor*, EGF).

L'*incrementata secrezione di liquido cistico* da parte dell'epitelio tubulare è responsabile del graduale aumento del volume delle cisti.

Le *alterazioni della matrice cellulare* sono rappresentate dalle alterazioni della membrana basale tubulare (assottigliamento, slaminamento, duplicazione) che si osservano sin dalla fase iniziale della malattia per un'alterata composizione dei vari proteoglicani che intervengono nella formazione della membrana basale.

Tabella 4.1. Malattie cistiche ereditarie con coinvolgimento renale

Gene	Proteina	Manifestazioni extrarenali
RENI POLICISTICI DELL'ADULTO (AUTOSOMICA DOMINANTE)		
PKD 1	Policistina 1	Cisti localizzate al fegato, vescichette seminali, pancreas e aracnoide. Aneurismi intracranici. Prolasso mitralico. Ernie addominali.
PKD 2	Policistina 2	Come per PKD1
RENI POLICISTICI DEL BAMBINO (AUTOSOMICA RECESSIVA)		
PKHD1	Fibrocistina	Fibrosi epatica congenita. Malattia di Caroli.
SCLEROSI TUBEROSA COMPLESSA (AUTOSOMICA DOMINANTE)		
TSC1	Amartina	Angiofibromi facciali. Placca fibrosa sulla fronte. Fibromi ungueali e periungueali. Macchie cutanee ipopigmentate. <i>Shagreen patch</i> (area cutanea ruvida, variamente rilevata). Amartomi nodulari retinici multipli. Tuberi corticali. Noduli subependimali. Astrocitoma subependimale a cellule giganti. Rabdomiomi cardiaci isolati o multipli. Linfangioleiomiomatosi polmonare.
TSC2	Tuberina	Come per TSC1
VON HIPPEL-LINDAU (AUTOSOMICA DOMINANTE)		
VHL	pVHL	Emangioblastomi retinici e/o del sistema nervoso centrale. Cisti pancreatiche, cistoadenoma dell'epididimo.
MALATTIA RENALE CISTICA MIDOLLARE (AUTOSOMICA DOMINANTE)		
MCKD1	Sconosciuta	Gotta
MCKD2	Uromodulina	Gotta
NEFROFTISI (AUTOSOMICA RECESSIVA)		
NPHP1	Nefrocistina 1	Retinite pigmentosa (sindrome di Senior-Löken), aprassia oculare motoria (sindrome di Cogan), fibrosi epatica congenita, disostosi periferica, atassia cerebellare
NPHP2; INVS	Inversina	<i>Situs inversus</i> . Difetti del setto interventricolare
NPHP3	Nefrocistina 3	Come per NPHP1
NPHP4	Nefrocistina 4	Come per NPHP1
NPHP5; IQCB1	Nefrocistina 5	Come per NPHP1
NPHP6; CEP290	Nefrocistina 6	Come per NPHP1
SINDROME DI JOUBERT (AUTOSOMICA RECESSIVA)		
JBTS2	Sconosciuta	Ipoplasia del verme cerebellare con peduncolo cerebellare superiore ingrandito (segno del dente molare), ritardo mentale, ipotonia, iperpnea frammentata ad apnee centrali. Alterazioni morfologiche del volto.
NPHP1	Nefrocistina 1	Come per JBTS2
NPHP6; CEP290	Nefrocistina 6	Come per JBTS2
SINDROME DI BARDET-BIEDL (AUTOSOMICA RECESSIVA)		
BBS1	Proteina BBS1	Retinite pigmentosa, polidattilia postassiale, ipogonadismo, obesità, e ritardo mentale
BBS2	Proteina BBS2	Come per BBS1
BBS3; ARL6	Proteina ARL6	Come per BBS1
BBS4	Proteina BBS4	Come per BBS1
BBS5	Proteina BBS5	Come per BBS1
BBS6; MKKS	Chaperonina BBS6	Come per BBS1

(segue)

Tabella 4.1. Malattie cistiche ereditarie con coinvolgimento renale (*continua*)

Gene	Proteina	Manifestazioni extrarenali
BBS7	Proteina BBS7	Come per BBS1
BBS8; TTC8	Proteina TTC8	Come per BBS1
BBS9; PTHB1	Proteina PTHB1	Come per BBS1
BBS10	BBS10; C12orf58	Come per BBS1
BBS11	TRIM32, E3 ubiquitina ligasi	Come per BBS1
SINDROME DI MECKEL–GRUBER (AUTOSOMICA RECESSIVA)		
MKS1	Proteina MKS1	Encefalocele occipitale, idrocefalo, polidattilia, fegato cistico
MKS3	Meckelina	Come per MKS1
SINDROME ORO-FACIO-DIGITALE TIPO I (LEGATA AL CROMOSOMA X)		
OFD1	Proteina OFD1	Anomalie orali (cheilo-palatoschisi), facciali, digitali (sindattilia, brachidattilia)
MALATTIA RENALE GLOMERULOCISTICA (AUTOSOMICA DOMINANTE)		
HNF1B	Fattore di trascrizione HNF-1β	MODY (<i>maturity-onset diabetes of the young</i>), malformazioni dell'apparato genitale

Alla base di questi fattori vi sarebbe, nelle *forme congenite*, un'incompleta differenziazione dell'epitelio tubulare, per cui si avrebbe un blocco della maturazione delle cellule che porterebbe a una sua continua proliferazione. Nelle *forme acquisite* ci sarebbe invece un insulto al rene maturo che determinerebbe una sdifferenziazione delle cellule tubulari. Questo dato di immaturità delle cellule tubulari è dimostrato dalla dislocazione della pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$, che normalmente è presente in sede basale sul suo apice, nonché dall'abnorme risposta ai fattori di crescita.

Reni policistici dell'adulto

È una *malattia ereditaria* caratterizzata dalla *presenza di numerosi cisti che interessano il parenchima di entrambi i reni*. La formazione delle cisti avviene progressivamente con graduale aumento e conseguente distruzione delle strutture del parenchima renale sino a giungere alla presenza di grosse cisti. Ciò comporta una progressiva riduzione della funzione renale sino a giungere all'insufficienza renale cronica (Fig. 4.4, DVD).

EZIOPATOGENESI

L'*incidenza* è di un caso ogni 1000 soggetti e rappresenta l'8% dei pazienti con insufficienza renale cronica che è sottoposto a trattamento dialitico.

La malattia si presenta con trasmissione ereditaria (*autosomica dominante o recessiva*) a seconda del gene interessato. L'85% dei pazienti presenta mutazioni del gene **PKD1** che è situato sul **cromosoma 16**, braccio corto, posizione 13,3. Il 10% dei pazienti presenta una mutazione del gene **PKD2** che è situato sul braccio lungo del cromosoma 4, posizione 21. La restante parte presenta mutazioni di un terzo gene (**PKD3**) che non è stato ancora mappato.

L'analisi morfologica e cellulare del tessuto renale ha dimostrato la presenza di alterazioni a livello della membrana basale e dell'endotelio tubulare. La prima fase della formazione della cisti è la dilatazione del tubulo che, nella forma autosomica dominante, colpisce gradualmente tutti i nefroni. Nella zona dilatata, a livello della membrana basale, si osserva ispessimento, slaminamento e disorganizzazione della lamina basale; ciò avviene contemporaneamente alla sdifferenziazione delle cellule tubulari, con ritorno a un aspetto primitivo delle cellule che non sono in grado di formare strutture tubulari; tali cellule esprimono molte proteine e la loro polarità è alterata.

Le proteine prodotte dai geni PKD1 a PKD2, la *policistina 1* (circa 460 kD di PM) e la *policistina 2* (circa 110 kD), sono proteine di membrana (con 11 e 6 domini transmembrana rispettivamente) che probabilmente formano un complesso funzionale. La policistina 2 è un canale per cationi non-selettivo responsabile del trasporto di ioni Ca^{++} . La policistina 1 è probabilmente un recettore per un ligando non ancora identificato. Come per molte delle proteine implicate nelle malattie cistiche renali, le policistine sono localizzate a livello del ciglio primario, che a livello delle cellule tubulari aggetta nel lume e si pensa svolga un ruolo sensoriale. L'alterazione omeostatica intracellulare che ne risulta è caratterizzata da bassi livelli di ione calcio intracellulare ed elevati livelli di AMP ciclico (cAMP) che svolgono un ruolo mitogenico a livello dell'epitelio cistico ma non nel rene umano normale. Il cAMP, insieme al fattore di crescita dell'epidermide (EGF) e il suo recettore (EGFR) attiva la B-Raf, una chinasi di norma inattiva, e di conseguenza entra in gioco la cascata costituita dal recettore delle tirosin kinasi, Raf-1, MEK-1 ed ERK.

Si è ipotizzato che un difetto primario nella produzione di policistina determinerebbe un'*alterata interazione tra cellule e matrice che causerebbe un cambiamento della forma delle cellule (sdifferenziazione)*. Ciò spiega anche la presenza delle cisti a livello di altri organi (fegato, polmone) e di malformazioni delle pareti dei vasi (aneurismi cerebrali) e di altri organi (cuore, colon). Le mutazioni del gene PKD1 sinora osservate sono delezioni o rotture a livello della porzione terminale 3' che producono forme aberranti di policistina. Diversi meccanismi genetici contribuiscono probabilmente all'espressione fenotipica della malattia. Sebbene ci siano evidenze di un meccanismo *two-hit* (secondo cui all'allele mutato, non funzionante, trasmesso per via germinale si associa l'inattivazione dell'allele normale provocata da una seconda mutazione somatica nei tessuti bersaglio) per spiegare lo sviluppo di lesioni cistiche focali renali ed epatiche, l'aplo-insufficienza spiegherebbe meglio le alterazioni vascolari della malattia.

Comunque, nell'*ingrandimento delle cisti* intervengono diversi fattori:

- perdita delle cellule per il processo di apoptosi;
- danno cellulare indotto da fattori chimici o infezioni croniche;
- aumentata proliferazione cellulare dovuta a una maggiore sensibilità delle cellule ai fattori di crescita che si accumulano nel liquido delle cisti;
- presenza nelle cisti di un lipide che ha la capacità di stimolare la secrezione delle cellule epiteliali.

ANATOMIA PATOLOGICA

- *Macroscopicamente* entrambi i reni, pur mantenendo la loro tipica forma, sono aumentati di dimensioni e di peso, con una superficie irregolare per la presenza di centinaia di cisti di diverse dimensioni.
- *Microscopicamente* queste cisti sono rivestite da un epitelio cubico; il parenchima circostante è costituito da pochi glomeruli, in parte con fenomeni di ialinizzazione, da fibrosi peritubulare e da segni di pielonefrite.

SINTOMATOLOGIA

Nei primi 10 anni di vita i reni sono normali dal punto di vista anatomico e funzionale. Dai 20 ai 30 anni l'*ecografia* permette di evidenziare le prime cisti con il paziente che è ancora asintomatico. Dai 30 ai 40 anni la malattia diventa sintomatica. Dai 40 ai 50 compaiono le alterazioni della funzionalità renale. Dopo i 50 anni si arriva all'insufficienza renale cronica e all'uremia.

Studi recenti suggeriscono che un difetto comune nei primi stadi della malattia è l'incapacità di concentrare efficacemente le urine e il reperto di elevati livelli di vasopressina. Entrambe queste condizioni contribuirebbero alla cistogenesi, all'iperfiltrazione glomerulare che si osserva nei giovani adulti, allo sviluppo dell'ipertensione e alla progressione dell'insufficienza renale.

Oltre alle cisti renali si osservano *cisti nel fegato, nelle ovaie, nel pancreas, nei testicoli, nella tiroide e nella milza*. Le cisti epatiche (presenti in oltre il 50% dei pazienti) non causano sintomi di insufficienza epatica. Sono stati riscontrati con una certa frequenza *aneurismi intracranici*, che

hanno la tendenza a rompersi tra la 3^a e 4^a decade di vita. Per la loro frequenza, in determinate famiglie, è consigliabile uno screening nei pazienti con familiarità positiva. Sono state riportate anche frequenti **malformazioni delle valvole cardiache e aneurismi dell'aorta**.

Il **dolore al fianco** di tipo sordo, talvolta irradiato all'epigastrio o all'ipogastrio, è il sintomo iniziale più frequente ed è dovuto a diverse componenti: l'aumentato peso dei reni, lo stiramento della capsula e del peduncolo vascolare. Questo dolore deve essere distinto da quello che ha origine dall'ostruzione ureterale, dalle infezioni e dalle emorragie o dal passaggio di un calcolo.

L'**ipertensione arteriosa** lieve o moderata si osserva nel 60% dei casi. La patogenesi dell'ipertensione è legata alla compressione da parte delle cisti dei vasi renali parenchimali, con conseguente attivazione del sistema renina-angiotensina. È un'ipertensione che risponde bene al trattamento farmacologico con ACE-inibitori, che può ritardare lo sviluppo dell'uremia e ridurre l'incidenza della rottura di aneurismi intracranici.

L'**ematuria** è presente in oltre il 60% dei pazienti e può essere dovuta alla rottura di un vaso presente nella cisti, alla presenza di calcoli, infezioni o neoplasie. Nella maggior parte dei casi si può apprezzare una massa in sede ipocondriaca, bilaterale in un terzo dei casi che, in presenza d'infezione, può risultare dolente.

Il *vascular endothelial growth factor* (VEGF) prodotto dall'epitelio delle cisti, promuove l'angiogenesi con conseguente facilità di emorragia all'interno della cisti e macroematuria. Gli episodi sintomatici probabilmente sottostimano la frequenza dell'emorragia nelle cisti in quanto più del 90% dei pazienti presenta cisti iperdense (all'indagine TC) o iperintense (alla RM) indicative della presenza di sangue o materiale proteico. Molte emorragie si risolvono in 2-7 giorni.

Altri sintomi sono i disturbi dispeptici (nausea, vomito, digestione difficile). Le **infezioni delle vie urinarie** compaiono in circa la metà dei pazienti (90% donne) e hanno la tendenza a recidivare molto frequentemente. Si possono manifestare sotto forma di una pielonefrite acuta, di un'uropionefrosi in caso di ostruzione della via escrettrice o di una piocisti in caso di infezione di una cisti.

Circa il 20% dei pazienti presenta **calcolosi renale**. I calcoli contengono acido urico o ossalato di calcio. I fattori metabolici alla base della formazione dei calcoli sono la ridotta escrezione di ammonio, il basso pH e le basse concentrazioni di citrato urinario. La stasi urinaria dovuta all'alterata conformazione anatomica può anche svolgere un ruolo.

Nel 10% dei casi la malattia si manifesta nella prima decade di vita. In questi casi il deterioramento della funzione renale è molto più rapido.

DIAGNOSI

La diagnosi di rene policistico autosomico dominante si pone in un soggetto con anamnesi familiare positiva e con la diagnostica per immagini. La diagnostica strumentale si avvale dell'**ecografia** e della **tomografia computerizzata** che mettono in evidenza la presenza di reni aumentati di volume e costituiti da numerose cisti di diverse dimensioni ripiene di liquido. I criteri diagnostici ecografici includono almeno 2 cisti unilaterali o bilaterali in soggetti con età inferiore a 30 anni; 2 cisti in ciascun rene per individui tra 30-59 anni; e 4 cisti in ciascun rene per pazienti oltre i 60 anni.

La **diagnosi differenziale** deve essere fatta con l'idronefrosi bilaterale, i tumori renali bilaterali, la malattia di von Hippel-Lindau, la sclerosi tuberosa e le altre malattie cistiche renali.

L'alterato aspetto morfologico del rene policistico riduce l'accuratezza diagnostica quando si devono valutare emorragie, calcoli e tumori. In questi casi la metodica di scelta è la TC.

PROGNOSI

Fattori prognostici sfavorevoli che accelerano la progressione del danno renale sono la completa delezione del gene PKD1, il sesso maschile nei pazienti che hanno ereditato la malattia dalla madre, il mancato controllo dei valori pressori e l'insorgenza dell'insufficienza renale in modo precoce.

La prognosi per la funzionalità dell'organo è riservata, poiché i pazienti diventano uremici in circa 5-10 anni quando la creatinina comincia ad aumentare e necessitano di dialisi o di un trapianto di rene.

TERAPIA

Quando la malattia policistica dei reni viene diagnosticata, sarebbe auspicabile l'uso della terapia genica ma le tecniche di inserzione del gene sano nell'epitelio renale sono ancora in una fase sperimentale.

In vitro e nei modelli sperimentali animali sono stati utilizzati alcuni farmaci come il **taxolo**, che blocca la proliferazione delle cellule tubulari e distrugge la dislocazione apicale della pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$; quest'ultimo effetto è anche svolto dall'ouabaina. Altri studi *in vitro* si sono concentrati sulla funzione degli **oligonucleotidi antisense C-myc**, sugli **inibitori della EGFR tirosin-chinasi e delle caspasi**. Considerato che nelle cellule epiteliali delle cisti è stata dimostrata un'elevata attività di mTOR, un ruolo interessante sembra essere quello svolto dalla **rapamicina** che svolge la sua azione immunosoppressiva e antiproliferativa inibendo questa chinasi proteica. È stato osservato che pazienti, trattati con rapamicina dopo trapianto renale, hanno dimostrato un rallentamento della crescita delle cisti in confronto con pazienti trattati con altri farmaci.

La terapia odierna mira da una parte a ritardare e trattare l'uremia e dall'altra a trattare le complicanze. In circa la metà dei pazienti l'uremia compare entro i 60 anni. Il trattamento consiste in una **dieta ipoproteica**, i cui eventuali effetti benefici sono a tutt'oggi molto discussi. Il **controllo dell'ipertensione arteriosa e delle infezioni urinarie** ritarda la comparsa dell'uremia. Sebbene non ci sia un classe di antipertensivi di provata efficacia, gli ACE-inibitori o i sartanici rappresentano la prima scelta. Le **statine** potrebbe svolgere un ruolo positivo in questa patologia in quanto oltre all'effetto sui lipidi, influenzano la produzione di sostanze vasoattive, citochine e la proliferazione di vari tipi di cellule renali.

In caso di dolore è consigliato somministrare farmaci **analgesici** come il paracetamolo, mentre analgesici antinfiammatori non steroidei dovrebbero essere evitati per la loro potenziale nefrotossicità.

In caso di infezione delle vie urinarie si procede a una **terapia antibiotica** prolungata. Nelle infezioni resistenti alla terapia è consigliabile il drenaggio percutaneo delle cisti infette o della pelvi ostruita.

In presenza di fenomeni ostruttivi sull'uretere provocati da cisti molto grandi, si procede all'**aspirazione percutanea** di queste ultime. L'ematuria è trattata conservativamente con il riposo a letto. In caso di emorragie più severe si può procedere a un'embolizzazione percutanea dell'arteria sanguinante. In caso di reni molto grandi, che causano dolore o disturbi gastrointestinali importanti, si può procedere a un'aspirazione della cisti. La **nefrectomia** di routine non è indicata. È tuttavia consigliabile in caso di infezioni ricorrenti e resistenti alla terapia, di ematuria severa e ricorrente che necessita di emotrasfusioni, di dimensioni dei reni tanto grandi da causare ostruzione cavale, dolore intrattabile, impossibilità a eseguire il trapianto.

Reni policistici del bambino

È una **malattia autosomica recessiva** molto rara con un'incidenza di un caso ogni 10000 neonati. È caratterizzata macroscopicamente da **reni notevolmente aumentati di volume con una superficie ripiena di piccole cisti** di 1-2 mm di diametro. Istologicamente il parenchima è costituito da tubuli e dotti collettori dilatati all'interno delle piramidi renali. Anche il fegato può essere interessato con la dilatazione dei dotti biliari e fenomeni di fibrosi negli spazi portal e interlobulari.

L'eziologia è sconosciuta, anche se recentemente è stato isolato un gene (PKHD1) responsabile della malformazione, che è stato localizzato sul braccio corto del **cromosoma 6** e codifica per una proteina chiamata fibrocistina/poliduttina (FPC), una delle molte proteine presenti sul ciglio primario delle cellule tubulari renali e dei dotti biliari intraepatici. Sebbene il suo ruolo non sia ben chiarito è probabile che interagisca con la policistina.

I neonati con la forma più severa di questa malattia sopravvivono per pochi giorni a causa dell'insufficienza respiratoria secondaria all'**ipoplasia polmonare**. Se il neonato supera il periodo

perinatale svilupperà insufficienza renale cronica, uremia e ipertensione arteriosa. Dopo il primo mese di vita i maggiori problemi clinici derivano dal **ritardo della crescita** e dallo **scompenso cardiaco**. Dopo il primo anno di vita il coinvolgimento epatico diventa il problema clinico più rilevante che prende il nome di **fibrosi epatica congenita**, caratterizzata da ipertensione portale, splenomegalia, emorragie gastrointestinali da rottura di varici esofagee.

L'**ecografia**, che mette in evidenza su un parenchima iperecogeno piccole cisti renali, la **biopsia epatica**, che mostra la fibrosi, e la storia familiare permettono di porre la diagnosi di questa affezione.

Non esiste cura per questa malattia, la cui prognosi è infausta. È importante informare i genitori che ulteriori figli hanno il 25% di possibilità di ammalarsi e il 50% di essere portatori eterozigoti della malattia.

Rene multicistico

Il rene multicistico è una delle cause più comuni di massa addominale nel neonato. Se **unilaterale** può anche rimanere silente fino all'età adulta, se **bilaterale** è incompatibile con la vita. È un'affezione **non ereditaria**, in cui il rene perde la sua classica forma per assumere quella di una massa di forma irregolare costituita da cisti di dimensioni variabili. **Istologicamente** è caratterizzato dalla sostituzione del normale parenchima renale con un coacervo di cisti, da tessuto fibroso e isole di cartilagine e dall'assenza o dall'atresia dell'uretere.

La **patogenesi** probabile della malattia è la mancata fusione del sistema collettore con il blastema renale.

La **diagnosi prenatale** per mezzo dell'**ecografia** è la presentazione più frequente. Segue la comparsa nel neonato di una massa addominale mobile, irregolare, transilluminabile.

In **età adulta** questa affezione può essere scoperta incidentalmente nel corso di una valutazione radiologica richiesta per altri motivi. L'uso ripetuto dell'ecografia ha mostrato che il rene multicistico spesso va incontro a involuzione per scomparire o durante la vita intrauterina o in seguito e facilmente finisce per confondersi con l'agenesia renale unilaterale.

Questa anomalia si associa nel 39% dei casi con anomalie del rene controlaterale (stenosi del giunto pielo-ureterale: 12%; reflusso vescico-ureterale: 18%) e della parete vescicale (6%), nonché con il reflusso vescico-ureterale omolaterale (6%). Nei pazienti adulti il rene multicistico può causare dolore o disturbi gastrointestinali o essere del tutto asintomatico.

La diagnosi in **età pediatrica** viene ottenuta con l'ecografia e con la scintigrafia renale con DTPA (che mostra assenza di captazione del radionuclide). In **età adulta** può essere necessario eseguire una TC di conferma.

Grazie al tipico quadro ecografico di solito non vi sono dubbi sulla natura di questa massa e non è necessario procedere alla nefrectomia. Di solito, non è necessario alcun trattamento. La nefrectomia è indicata in quei rari casi in cui vi sia ipertensione arteriosa, dolore al fianco, infezioni o tumori.

È consigliabile in tutti i pazienti eseguire una **cistografia minzionale** per il rischio di un reflusso vescico-ureterale, nel qual caso è necessario procedere a una profilassi antibiotica per evitare danni al rene controlaterale.

La **prognosi** di questi pazienti dipende dalla condizione del rene controlaterale, indipendentemente dalla rimozione o meno del rene multicistico.

Rene a spugna

È un'affezione benigna, descritta inizialmente nel 1948 da Cacchi e Ricci, caratterizzata da **ectasia dei dotti collettori** di almeno tre piramidi di uno o entrambi i reni. È bilaterale nel 70% dei casi e ha un'incidenza variabile di un caso su 5000-20000 individui.

Il reperto anatomico-patologico mostra reni di dimensioni normali o leggermente aumentati di volume, che contengono nella midollare cisti di diametro variabile da 1 a 10 mm in comunicazione con le cavità escrettrici. Sono frequenti le **concrezioni calcaree all'interno delle cisti**. È probabile

Figura 4.5 Caratteristico aspetto del rene a spugna all'urografia.

che, a causa della stasi di urina in questi dotti collettori dilatati, vi sia una più facile insorgenza di calcoli e di infezioni.

La diagnosi è posta tra i 20 e i 50 anni di età, quando i pazienti eseguono un'**urografia** per chiarire la causa di una colica renale (60% dei casi), di un'ematuria microscopica (10-18%) o di un'infezione delle vie urinarie (20-30%).

La diagnosi si basa sull'urografia endovenosa che mostra la presenza di microcalcoli rotondegianti o lineari intraparenchimali, opacizzazione a spazzola delle piramidi, permanenza dell'opacizzazione dopo svuotamento della pelvi renale (Fig. 4.5).

In alcuni pazienti questa affezione può rimanere asintomatica e non richiedere terapia. La **terapia** è conservativa e si basa sull'uso di diuretici tiazidici e di una dieta ipocalcica per ridurre il rischio di litiasi, sul trattamento con litotrissia extracorporea dei calcoli già presenti, sul controllo delle infezioni delle vie urinarie. In circa il 10% dei pazienti sintomatici, a causa della litiasi e delle infezioni ricorrenti, la malattia può progredire verso l'insufficienza renale cronica e l'uremia.

Cisti renali acquisite

La forma più comune è la cisti renale semplice, che è rara nel bambino mentre si osserva più frequentemente nell'adulto, con incidenza che aumenta con l'avanzare dell'età. Le cisti possono essere mono- o bilaterali, generalmente asintomatiche ed evidenziate occasionalmente con l'ecografia renale. Raramente possono dare micro- o macroematuria. Spesso queste cisti compaiono nel soggetto affetto da uremia cronica (7-22%) e aumentano di numero e volume nei pazienti in trattamento dialitico (44% dei soggetti sottoposti a trattamento dialitico da 3 anni, 80% di quelli in dialisi da più di 4 anni e 90% di quelli sottoposti a dialisi da oltre 10 anni).

Le cisti renali acquisite sono generalmente asintomatiche ma possono raramente dar luogo a macroematuria o infezioni. In casi molto rari, all'interno della cisti si può sviluppare un carcinoma renale, che può essere evidenziato con una TC usando mezzo di contrasto. Il sospetto diagnostico di carcinoma viene posto in presenza di cisti sepolimentate o con un contenuto a densità variabile. Pertanto è consigliabile il controllo ecografico annuale delle cisti renali nei pazienti uremici cronici in trattamento dialitico, in particolar modo nei soggetti giovani che devono essere sottoposti a dialisi per molti anni.

Anomalie di posizione e di fusione del rene

EZIOPATOGENESI

Le ipotesi eziopatogenetiche alla base di questo gruppo di malformazioni sono un'anomalia di sviluppo del rene o dell'abbozzo ureterale o una barriera vascolare. Queste condizioni sono alla base della mancata ascesa del rene dalla pelvi nella regione lombare. Più recentemente è stato ipotizzato che le anomalie di posizione e quelle di fusione derivino da un comune difetto embriologico che consiste in un'anomalia di sviluppo e di flessione della porzione posteriore terminale dell'embrione che modifica a sua volta il normale sviluppo e l'ascesa del blastema metanefrico.

Ectopia renale

L'ectopia renale è una condizione patologica caratterizzata dalla *posizione anomala di un rene*, fuori dalla normale sede retroperitoneale. Ha un'incidenza di un caso su 900 individui.

Si distinguono due entità: il rene pelvico, più comune, quando l'organo è situato nella piccola pelvi o il rene toracico se l'organo è posto al di sopra del diaframma.

Nel *rene pelvico*, di solito situato davanti alle vertebre lombosacrali, l'uretere è corto e i vasi renali hanno origine dai grossi vasi circostanti (arterie iliache o ultimo tratto dell'aorta lombare). Questa malformazione si associa frequentemente a *litiasi* e *idronefrosi*, per fenomeni ostruttivi o non ostruttivi come la malrotazione e il dismorfismo della pelvi e dei calici. La litiasi sembra derivare dall'ostacolato deflusso di urine determinato dalla malrotazione del rene o dalla presenza di vasi anomali che possono comprimere le vie urinarie. In circa la metà dei casi questa anomalia è sintomatica, sotto forma di dolori addominali, infezioni urinarie o massa pelvica. In oltre il 50% dei casi si riscontrano *anomalie nel rene controlaterale*. Si associa nel 30% dei casi anche ad anomalie degli organi genitali, dell'apparato gastrointestinale, cardiaco e scheletrico. Il rene pelvico può anche essere causa di un parto difficoltoso (distocia).

La *radiografia dell'addome* può mettere in evidenza un'ombra renale molto grande e irregolare da un lato e l'assenza del rene dall'altro. L'*urografia* mette in evidenza la posizione anomala della pelvi che risulta situata anteriormente con i calici che puntano e si situano medialmente rispetto all'uretere, anche se la presenza del rachide lombosacrale al di dietro può rendere difficile il riconoscimento radiologico. La *TC* permette di confermare la diagnosi. La *prognosi* dipende dalla presenza di patologie del rene ectopico o controlaterale e da eventuali anomalie di altri apparati.

Il *rene toracico* si distingue dall'ernia diaframmatica per il fatto che in quest'ultima condizione vi è anche l'ascesa di altri organi addominali. È una condizione asintomatica che viene scoperta occasionalmente in seguito a una radiografia del torace. In questi casi la vascolarizzazione del rene è normale.

Fusione renale

ECTOPIA RENALE CROCIATA

È un'anomalia frequente, che si riscontra in un soggetto su 2000, con lieve prevalenza del sesso maschile. Deriva dalla fusione dei due metanefri per la migrazione di uno di questi al di là della linea mediana quando sono ancora situati nella pelvi. Una volta fusi, i due reni non possono migrare ulteriormente in alto per la presenza della biforcazione dell'aorta e dell'origine dell'arteria mesenterica inferiore. Perciò, nella maggior parte dei casi, *i reni sono situati nella regione pelvica* e irrorati da arterie renali che originano o dall'ultimo tratto dell'aorta o dalle arterie iliache. La mancata migrazione verso l'alto impedisce anche la concomitante rotazione del rene.

Questa condizione è stata suddivisa in quattro gruppi:

1. *ectopia crociata con fusione* (Fig. 4.7B);
2. *ectopia crociata senza fusione*;
3. *ectopia crociata in monorene* (Fig. 4.6);
4. *ectopia crociata bilaterale*.

Figura 4.6 Immagine radiologica di ectopia crociata in monorene.



La prima, che è la più comune, è stata a sua volta suddivisa in 6 entità a seconda della morfologia che assumono i due organi fusi insieme. L'incidenza di anomalie associate ad altri apparati è molto più bassa rispetto a quella del rene pelvico. È un'affezione asintomatica che, per dismorfismo della pelvi dovuto a malrotazione del rene, simula quadri variabili di idronefrosi. In rari casi, la presenza di un giunto pielo-ureterale o di un vaso anomalo può determinare un quadro di ostruzione e facilitare l'insorgenza di litiasi e infezioni delle vie urinarie.

RENE A FERRO DI CAVALLO

La fusione più comune prende il nome di rene a ferro di cavallo ed è caratterizzata da **due reni uniti con un istmo a livello del polo inferiore** (Fig. 4.7A). Ha un'incidenza di 1 caso su 400 con predominanza del sesso maschile.

I reni sono posizionati in sede normale con un istmo situato a cavallo dei grandi vasi a livello della 4^a-5^a vertebra lombare.

La pelvi, di norma situata posteriormente rispetto ai vasi renali, risulta essere anteriore con un uretere che, descrivendo una curva a concavità posteriore, decorre sulla superficie anteriore del rene. Anche in questi casi la vascolarizzazione è imprevedibile, con rami che possono derivare dai vasi iliaci o dall'aorta inferiore.

Questa malformazione si associa nel 30% dei casi ad altre anomalie congenite, specialmente dei sistemi scheletrico, cardiovascolare e nervoso. Più di un terzo di questi pazienti è asintomatico. I **casi sintomatici** sono quelli che presentano le complicanze dovute all'ostacolato deflusso di urina come le infezioni delle vie urinarie e i calcoli. Tuttavia non tutti i casi di idronefrosi che si osservano (circa l'80% dei casi) sono dovuti a ostruzione del giunto pielo-ureterale, ma possono essere causati da reflusso vescico-ureterale o dismorfismo derivante dalla malrotazione e dall'alterata morfologia dell'organo. L'esecuzione di una **scintigrafia renale sequenziale** con stimolo diuretico permette di distinguere le dilatazioni ostruttive da quelle su base non ostruttiva.

In assenza di complicanze non è necessario alcun trattamento, mentre la correzione chirurgica delle cause ostruttive o del reflusso permette di ottenere una buona prognosi in questi pazienti.

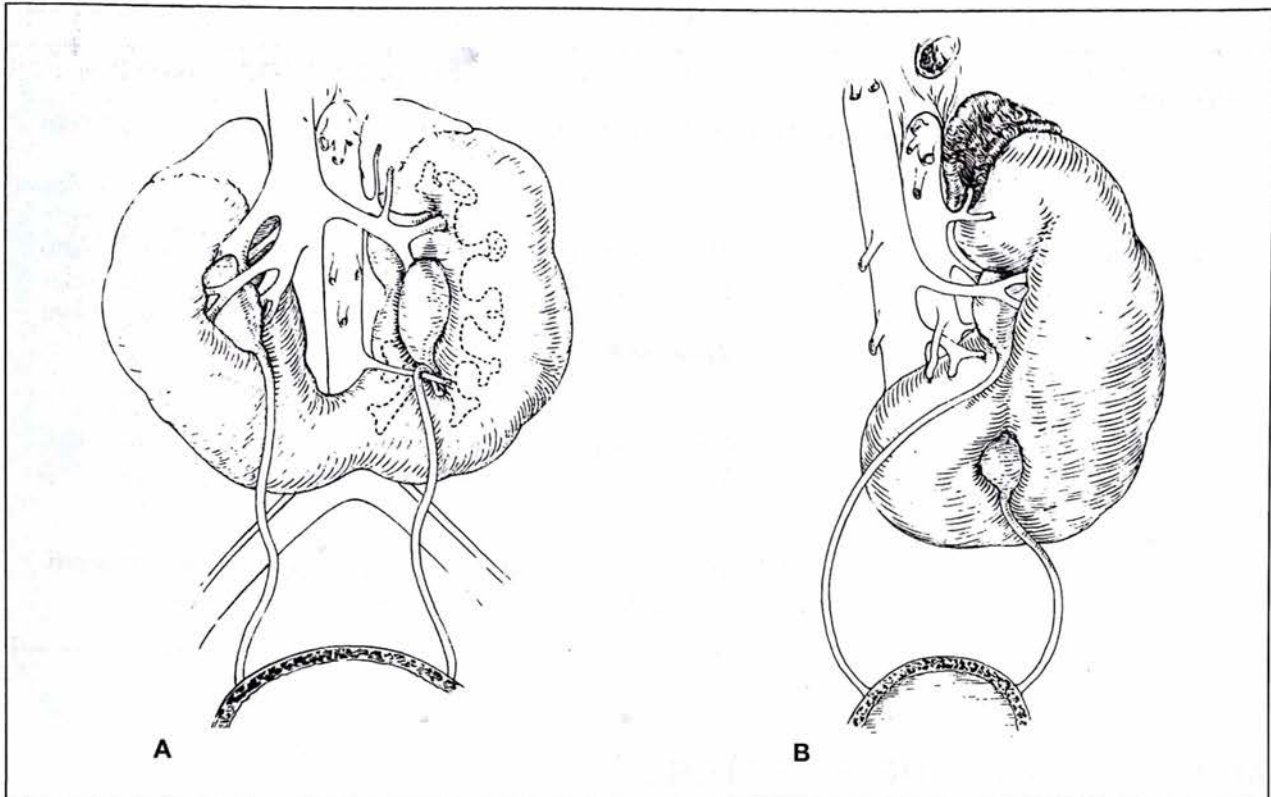


Figura 4.7 Rappresentazione schematica del rene a ferro di cavallo (A) e dell'ectopia renale crociata con fusione (B).

MALFORMAZIONI DEI RENI

Agenesia renale bilaterale

Assenza di reni che si associa ad altre anomalie (ipoplasia polmonare, sirenomelia, criptorchidismo, agenesia testicolare). Incidenza: 1 su 4800 nascite.

Agenesia renale unilaterale

Anomalia asintomatica che si può sospettare se vi è assenza del vaso deferente, della coda e del corpo dell'epididimo nell'uomo o presenza di utero bicornuto o unicornuto e/o vagina ipoplasica nella donna. Incidenza: 1 su 1100 nascite.

Rene soprannumerario

Presenza di un terzo rene.

Ipoplasia renale

Minore sviluppo dell'organo che appare peraltro del tutto normale (ipoplasia armonica).

Rene multicistico

Afezione unilaterale, non ereditaria, caratterizzata da un coacervo di cisti e dall'assenza o atresia dell'uretere.

Rene a spugna midollare

Malattia bilaterale congenita autosomica caratterizzata da ectasia cistica dei dotti collettori papillari. Incidenza: 1 su 5000-20000 individui. Sono frequenti le concrezioni calcaree intracistiche.

(segue)

(continua)

Rene policistico infantile

Disordine ereditario bilaterale caratterizzato da cisti piccole e uniformi, presenti sia nella corticale sia nella midollare. Incidenza: 1 su 1000 neonati.

Rene policistico nell'adulto

Malattia autosomica dominante trasmessa mediante un gene, modificato da tossine e infezioni, che è situato nel braccio corto del cromosoma 16 e che regola il metabolismo intracellulare delle cellule tubulari. La formazione di cisti consegue a un'eccessiva produzione di matrice extracellulare, accumulo di liquido intratubulare e ostruzione del tubulo. Incidenza: 1 su 1000-3000 individui.

Ectopia renale

Condizione patologica asintomatica caratterizzata dalla posizione anomala di un rene nella piccola pelvi, dallo stesso lato (ectopia semplice) o dal lato opposto (ectopia crociata). Incidenza: 1 su 900 individui.

Fusione renale

Il rene a ferro di cavallo è caratterizzato dalla fusione dei due reni uniti con un istmo a livello del polo inferiore. In altri casi la fusione può essere crociata: rene sigmoideo, rene pelvico. Incidenza: 1 su 1000 individui.

MALFORMAZIONI DELL'URETERE

Eziopatogenesi

Durante la 4^a settimana di gestazione, dal dotto mesonefrico si sviluppa l'abbozzo ureterale che rapidamente penetra nel blastema metanefrico e avvia il processo di differenziazione del tessuto renale. Per progressivo assorbimento del dotto mesonefrico nella cloaca, durante la 7^a settimana il dotto mesonefrico e l'uretere rudimentale sboccano indipendentemente nel seno urogenitale. In seguito il dotto mesonefrico migra verso il basso e medialmente mentre l'uretere migra verso l'alto e lateralmente per cui il dotto deferente incrocia sopra l'uretere nell'adulto.

Le malformazioni dell'uretere *derivano tutte da un'anomalia di origine e/o di divisione dell'abbozzo ureterale*. Per la mancata formazione dell'abbozzo dell'uretere dal dotto mesonefrico o per il mancato raggiungimento del blastema metanefrico da parte dell'uretere si osserva l'atresia ureterale. Quando si ha una precoce ramificazione dell'abbozzo ureterale, prima che questo raggiunga il blastema metanefrico, si osserva una duplicazione ureterale incompleta, tanto più lunga quanto più precoce è stata la ramificazione. Se si formano due abbozzi ureterali dal dotto mesonefrico si otterrà una duplicazione ureterale completa. L'uretere che drena la porzione superiore del rene prende origine da un tratto più prossimale del dotto mesonefrico e rimane attaccato più a lungo durante la migrazione del dotto mesonefrico in senso mediale e caudale; quindi, rispetto al meato dell'uretere che drena il segmento renale inferiore, il meato dell'uretere del segmento renale superiore si situa più in basso e medialmente. Questa costante anatomica è conosciuta anche come *legge di Weigert-Meyer*. Se l'abbozzo ureterale ha origine in una posizione più craniale rispetto alla norma, non verrà incorporato nel seno urogenitale e terminerà nell'uretra o negli organi che originano dal dotto mesonefrico, dando così origine all'ectopia ureterale.

Nella forma più grave l'uretere potrà sboccare nell'epididimo, nei vasi deferenti o nelle vescichette seminali nell'uomo e nel dotto di Gartner e quindi nella vagina nella donna. Se l'abbozzo ureterale ha origine in una posizione più caudale rispetto alla norma, per effetto della migrazione del dotto mesonefrico determinerà uno sbocco del meato ureterale più craniale e laterale rispetto alla norma e con un minore supporto della muscolatura trigonale, situazione patologica che è alla base del reflusso vescico-ureterale primitivo.

In caso di duplicazione completa con un abbozzo che origina molto in basso si avrà un uretere che drena il polo inferiore del rene con reflusso vescico-ureterale (Fig. 4.8A), mentre nel caso in cui l'abbozzo ureterale

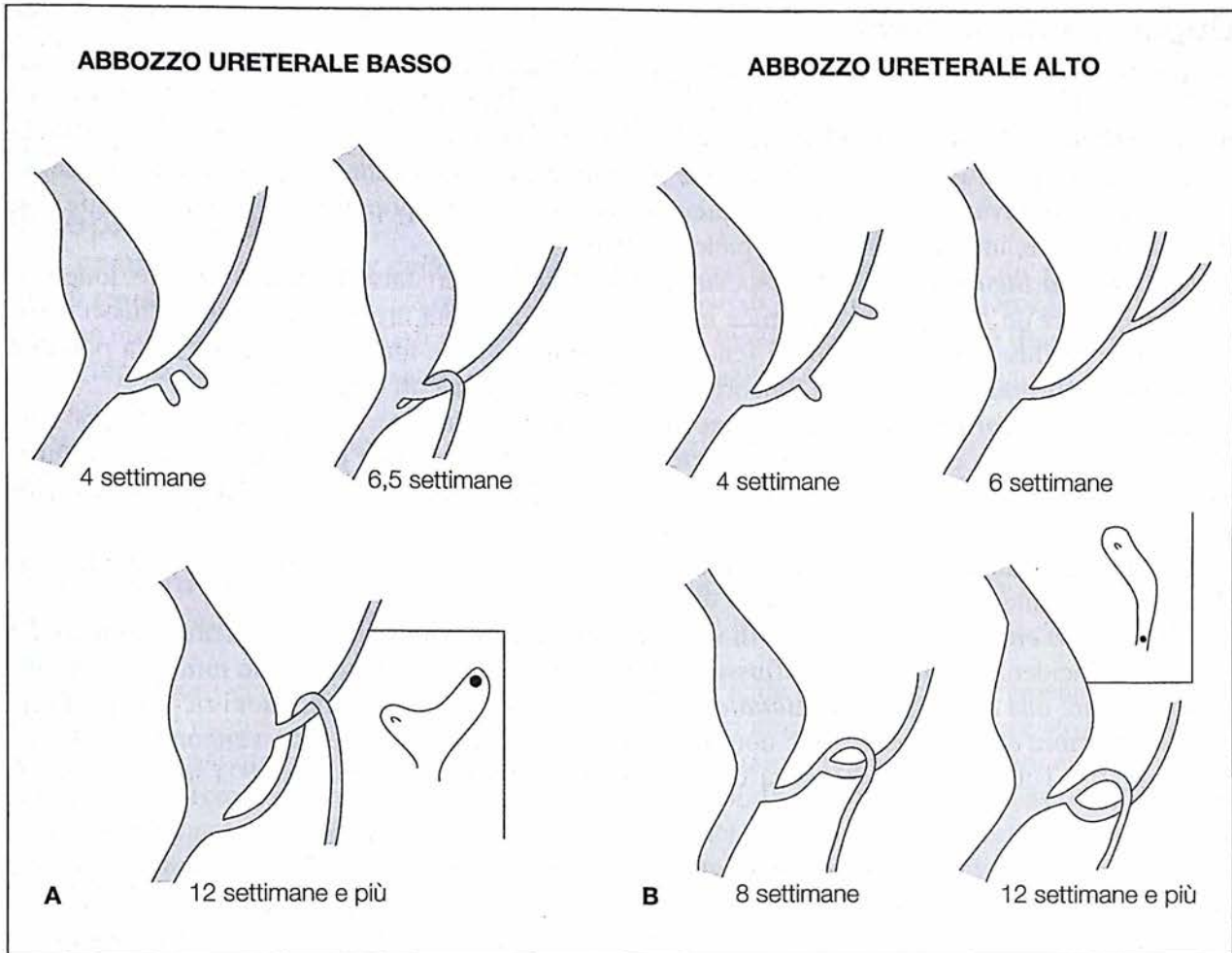


Figura 4.8eziopatogenesi delle malformazioni dell'uretere. (A) L'origine bassa dell'abbozzo ureterale è causa di reflusso vescico-ureterale. (B) L'origine alta dell'abbozzo ureterale è causa di ectopia del meato ureterale.

superiore origina troppo in alto si avrà un uretere che drena il polo renale superiore che sbocca in sede ectopica (Fig. 4.8B).

L'origine dell'ureterocele, invece, sembra sia dovuta a un'incompleta o ritardata canalizzazione dell'abbozzo ureterale, che determina un'ostruzione e una dilatazione dell'uretere nel periodo prenatale prima che avvenga l'assorbimento della porzione terminale dell'uretere nel seno urogenitale.

Molto spesso il tessuto renale associato a un uretere ectopico o a un ureterocele è spesso displasico o ipoplasico. Per spiegare questo fenomeno, Mackie e Stephens hanno suggerito l'ipotesi secondo cui il blastema metanefrico ha il maggior potenziale di differenziarsi in tessuto renale nella sua porzione centrale e in minor misura man mano che ci si allontana dal suo centro. Se l'abbozzo ureterale, che origina in maniera anomala dal dotto mesonefrico, penetra l'abbozzo in una porzione più periferica, si produrrà un tessuto renale ipoplasico o displasico.

Atresia ureterale

È un'anomalia molto rara, caratterizzata dall'*assenza dell'abbozzo ureterale* o dalla *presenza di un uretere rudimentale che termina dopo un decorso variabile a fondo cieco*. Il rene omolaterale o non si sviluppa o assume le caratteristiche di un rene multicistico. Se unilaterale, è una condizione patologica asintomatica, anche se è stata associata in qualche caso a ipertensione arteriosa.

Duplicazione ureterale

È forse la **più comune malformazione** dell'apparato urogenitale, riscontrata nello 0,8% degli studi autoptici. È più frequente nelle donne ed è raramente bilaterale. Si pensa che questa malformazione sia **ereditaria**, trasmessa in modo autosomico dominante con un gene a penetranza incompleta. Nella maggior parte dei casi è un'affezione asintomatica, casualmente scoperta durante indagini radiologiche; tuttavia, si associa più frequentemente rispetto alla popolazione generale a infezioni delle vie urinarie, idronefrosi e lesioni pielonefritiche.

Nella **forma incompleta** si può associare a disturbi della peristalsi nel punto di giunzione tra i due ureteri, per un'ostruzione anatomica in uno dei due monconi ureterali o per un reflusso uretero-ureterale (reflusso a yo-yo). Questi fenomeni possono causare idroureteronefrosi nella porzione interessata dell'uretere e facilitare l'insorgenza di infezioni e calcoli (Fig. 4.9).

Talvolta, nelle **forme complete**, l'uretere del segmento renale superiore può migrare troppo caudalmente e diventare ectopico, mentre l'uretere del segmento inferiore può avere un decorso intravescicale molto corto e provocare un reflusso vescico-ureterale come previsto dai meccanismi eziopatogenetici precedentemente descritti (Fig. 4.10).

Il reflusso è la causa più frequente di patologia renale: infatti la maggior parte dei pazienti (oltre due terzi) presenta una storia di infezioni urinarie ricorrenti.

L'**urografia endovenosa** è l'esame di scelta per mettere in evidenza la duplicazione ureterale. A causa dell'incidenza molto alta di reflusso vescico-ureterale nel segmento renale inferiore, è necessario eseguire una **cistografia minzionale**. Talvolta, per i danni subiti da infezioni ricorrenti, il segmento superiore del rene può essere non funzionante e i calici e l'uretere non vengono visualizzati all'urografia. Tuttavia, la discrepanza tra il numero e la posizione dei calici e la massa renale fa

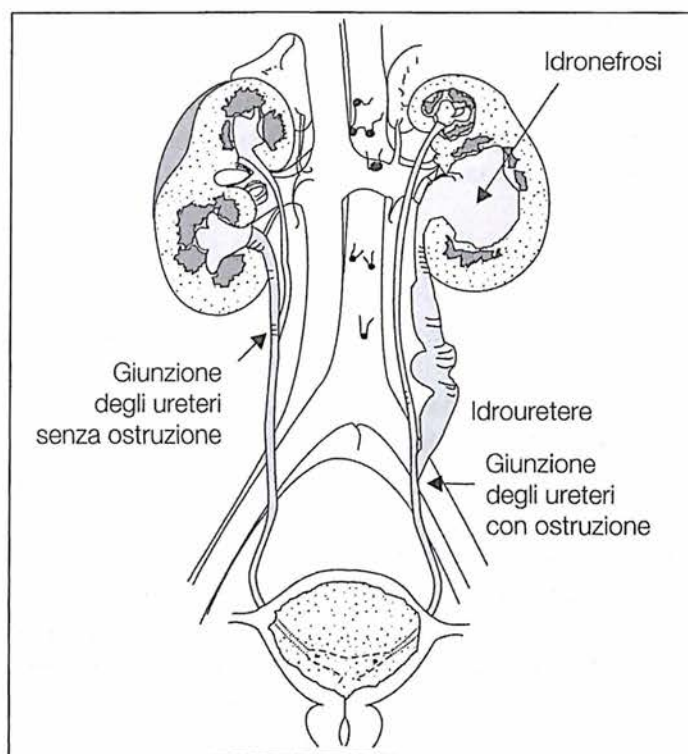


Figura 4.9 Duplicazione incompleta dell'uretere.

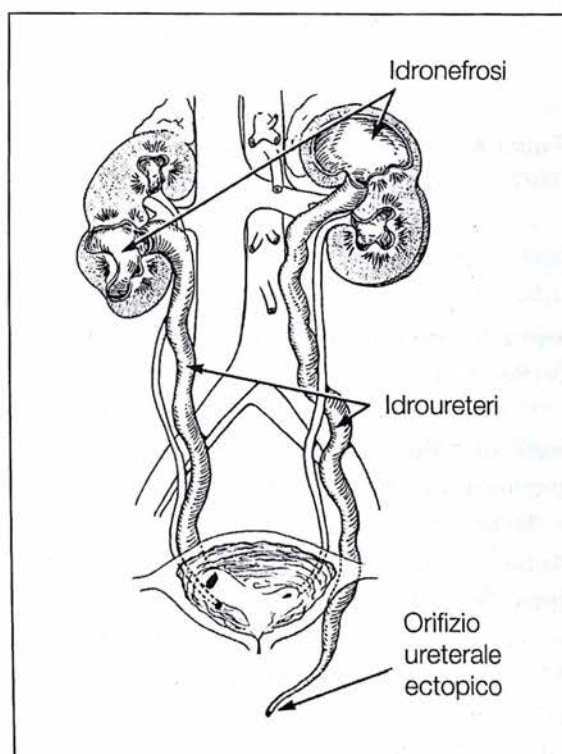


Figura 4.10 Duplicazione ureterale completa. La porzione inferiore del rene destro è pielonefritica perché l'uretere è refluyente. A sinistra la porzione superiore del rene è displasica e la duplicazione ureterale si associa a ectopia del meato ureterale.

porre il sospetto, che può essere confermato con un'*ecografia* che metterà in evidenza la porzione di rene non funzionante e lo spessore ridotto del parenchima danneggiato.

La *terapia* consiste nel trattamento del reflusso vescico-ureterale e nel reimpianto ureterale in caso di ectopia o di ostruzione. Se la funzione renale è compromessa irrimediabilmente è consigliabile procedere all'eminectomia.

Ectopia ureterale

È un'*anomalia caratterizzata dallo sbocco del meato ureterale sul collo vescicale o in sede ancora più caudale*, con un'incidenza di un caso su 1900. Spesso si associa all'ureterocele e alla duplicazione ureterale (80% dei casi di ectopia). Nel 10% dei casi è bilaterale. Il rene drenato da un uretere ectopico è di solito displasico, con una buona correlazione tra il grado di ectopia e il grado di displasia renale.

Nell'*uomo* l'ectopia ureterale è sempre prossimale rispetto allo sfintere striato dell'uretra e per questo non è causa di incontinenza. L'uretere può sboccare nell'uretra posteriore o nell'epididimo, nei deferenti e nelle vescichette seminali (30%).

La maggior parte degli ureteri ectopici, che drenano nell'uretra, è refluyente e causa infezioni urinarie ricorrenti e dolore al fianco. Gli ureteri ectopici che drenano nelle vie seminali possono causare epididimite, prostatite o vescicolite che di solito insorgono dopo l'inizio dell'attività sessuale.

Nella *donna* l'ectopia si può localizzare nel collo vescicale (30%) o in un segmento dell'uretra prossimale ed essere causa di ostruzione, perché gli ureteri attraversano lo sfintere striato dell'uretra (in alcuni casi questi ureteri drenano solo durante la minzione quando lo sfintere uretrale si rilassa), o di reflusso vescico-ureterale in oltre il 75% dei casi. In un altro terzo dei casi l'orifizio ureterale si trova nel vestibolo della vagina o in vagina e nel perineo e più raramente nel collo o nel corpo dell'utero. Oltre il 50% di questi soggetti lamenta incontinenza urinaria pur in presenza di un'attività sfinteriale normale e i sintomi sono quelli derivanti da infezioni urinarie ricorrenti, specie in presenza di orifizi ureterali che permettono il reflusso vescico-ureterale. Inoltre, sono state osservate anomalie genitali e anali in circa un terzo dei casi.

Un accurato *esame obiettivo*, un'*urografia endovenosa* e la *cistoscopia* permettono di confermare la diagnosi di ectopia ureterale. In alcuni casi un *vaginogramma* o l'iniezione di colorante vitale in vescica aiutano a definire la sede dell'ectopia. La *cistografia minzionale* è un esame importante per definire la presenza di reflusso vescico-ureterale.

La *terapia* consiste nel reimpianto dell'uretere ectopico nei casi in cui vi sia un'unità renale funzionante; altrimenti, è consigliabile eseguire la nefrectomia.

Ureterocele

L'ureterocele è una *dilatazione sacciforme dell'uretere terminale*. Ha un'incidenza autoptica di un caso su 500 ed è più frequente nel sesso femminile con un rapporto di 7:1.

È bilaterale nel 10% dei casi. Viene definito *ortotopico* se è regolarmente situato alla base della vescica o *ectopico* se localizzato sul collo vescicale o nell'uretra. Di solito, nella forma ortotopica l'ureterocele interessa un'unità rene-uretere mentre nella forma ectopica interessa l'uretere del segmento renale superiore di un doppio sistema escretore. Il segmento renale superiore è spesso displasico. Il tipo ectopico è quattro volte più frequente del tipo ortotopico. Quest'ultimo si associa frequentemente ad anomalie cardiache e genitali.

La dilatazione sacciforme si sviluppa tra il foglietto muscolare superficiale e quello profondo del trigono. L'ureterocele spesso provoca *ostruzione del meato ureterale* con idroureteronefrosi del rene o del segmento di rene (in caso di doppio sistema escretore). Quando l'ureterocele raggiunge grosse dimensioni può causare un'ostruzione del meato uretrale interno, dell'orifizio ureterale controlaterale o di quello omolaterale in caso di un doppio sistema escretore.

Nonostante la *diagnosi prenatale* costituisca una frequente modalità di diagnosi dell'ureterocele, i sintomi più comuni sono quelli correlati alle *infezioni urinarie ricorrenti* e alla *presenza di*

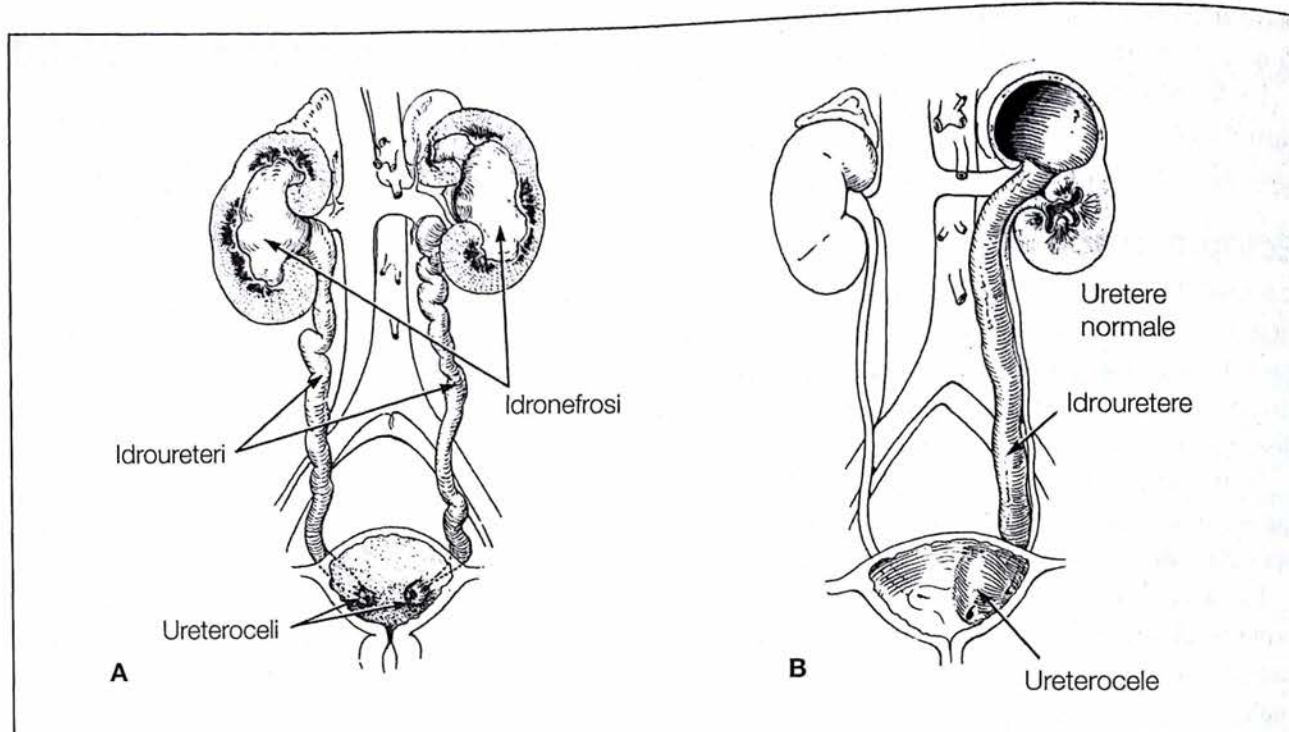


Figura 4.11 (A) Ureterocele ortotopico bilaterale. (B) Ureterocele associato a duplicazione ureterale.

calcoli nell'uretere terminale (entrambi favoriti dalla stasi di urine), alla **difficoltà di minzione** (in caso di ostruzione del meato uretrale) o all'**incontinenza** (in caso di ureterocele ectopico). Altri sintomi sono il **ritardo della crescita**, i **disturbi gastrointestinali** o una **massa palpabile rappresentata da un rene o dalla vescica distesa** (Fig. 4.11).

L'**urografia endovenosa** mette in evidenza l'idroureteronefrosi e la dilatazione dell'uretere terminale o un difetto di riempimento vescicale quando, per la mancata funzionalità renale, il mezzo di contrasto non viene escreto. In alcuni casi si può visualizzare un calcolo nell'ureterocele. L'**ecografia** può essere d'aiuto nei casi in cui l'unità renale sia non funzionante. In alcuni casi di difficile interpretazione radiologica, la **cistoscopia** può essere d'aiuto. La **cistografia minzionale** completa l'iter diagnostico, giacché il 50% degli ureteri che drenano il polo inferiore e il 10-20% degli ureteroceli sono refluenti.

Il tipo di **terapia** dell'ureterocele dipende da una serie di fattori, quali l'età del paziente, la funzionalità del rene, la presenza di reflusso, il grado di dilatazione dell'uretere e la presenza di un doppio sistema.

Il trattamento nell'adulto sintomatico consiste nell'incisione transuretrale dell'ureterocele. Questo determina un certo grado di reflusso vescico-ureterale che, in condizioni di sterilità delle urine, non comporta danni renali. Nel bambino con una buona funzionalità renale, la terapia può iniziare con l'incisione endoscopica dell'ureterocele. Tuttavia, in oltre il 50% dei casi a causa della comparsa di infezioni urinarie è necessario in un secondo tempo procedere chirurgicamente all'escissione dell'ureterocele e al reimpianto ureterale o alla nefrectomia o eminefrectomia in caso di lesioni renali irreversibili.

Megauretere

Con questo termine non si definisce una specifica malattia o eziopatogenesi, ma il riscontro, di solito radiologico, di un **uretere eccessivamente dilatato**. Oltre a essere dilatato, l'uretere presenta gradi variabili di tortuosità, dilatazione della pelvi e dei calici e danni al parenchima renale.

Il megauretere non permette di ottenere una peristalsi normale poiché, a causa della dilatazione, le pareti non possono collabire e spingere le urine in vescica. Questo determina stasi urinaria e pre-

dispone al rischio di infezioni e alla formazione di calcoli e, infine, può essere alla base di una compromissione del parenchima renale (Fig. 4.12).

Si distinguono tre gruppi: il *megauretere refluyente*, il megauretere *ostruttivo* e il megauretere *non ostruttivo e non refluyente* (asintomatico e privo d'importanza clinica). Esistono anche rari casi in cui il megauretere può risultare ostruttivo e refluyente.

Il *megauretere refluyente* può essere distinto in una forma primitiva, in cui vi è un'anomalia della giunzione ureterovesicale, e in una forma secondaria dovuta a patologie dell'uretra o della vescica. Tra queste ricordiamo la vescica neurologica, le valvole uretrali congenite, le stenosi uretrali, l'ureterocele e la cistite attinica.

Il *megauretere ostruttivo* è un'anomalia che determina un'ostruzione intrinseca a livello il più delle volte della giunzione ureterovesicale. Può essere primitivo o secondario. La forma primitiva può essere causata da stenosi o valvole ureterali congenite, da un orifizio ectopico e più frequentemente da un segmento adinamico. In quest'ultimo caso l'ostruzione urinaria deriva dal deficit di trasmissione dell'onda peristaltica quando questa raggiunge la porzione distale dell'uretere. In questo tratto l'uretere è costituito da un eccesso di fibre collagene e da un'ipotrofia o più raramente da un'ipertrofia, delle fibrocellule muscolari lisce della tonaca muscolare. Embriologicamente sembra avere origine da un arresto del normale sviluppo della muscolatura ureterale a causa di una compressione vascolare o di un dotto deferente. Le forme secondarie sono causate da valvole uretrali posteriori, vescica neurologica, ureterocele, masse o tumori del retroperitoneo, fibrosi spontanea o iatrogena del retroperitoneo.

Questa malformazione è 4 volte più comune nelle bambine ed è spesso bilaterale. Si associa nel 10-15% dei casi a displasia del rene controlaterale. In alcuni casi il megauretere può essere diagnosticato durante il *periodo prenatale* a un controllo ecografico di routine. Nel *periodo postnatale*, la sintomatologia è quella derivante dalle infezioni urinarie ricorrenti e dalla calcolosi. L'ematuria non è sempre secondaria alle infezioni o alla calcolosi, ma può derivare dalla rottura di vasi ureterali per l'eccessiva distensione del lume ureterale.

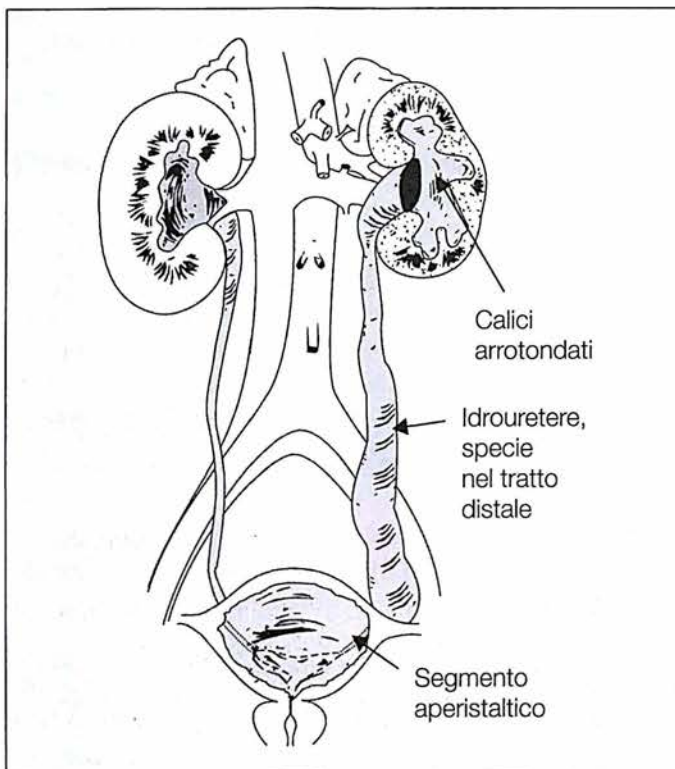


Figura 4.12 Rappresentazione schematica del megauretere.

L'**urografia endovenosa** mostra un uretere enormemente disteso, specie nella porzione distale, e gradi variabili di idronefrosi. La **scintigrafia renale sequenziale** con stimolo diuretico o il test di Whitaker aiutano nel distinguerlo dalla forma non ostruttiva non refluenta. La **cistografia minzionale** viene utilizzata nella distinzione dalle forme refluenti.

La **terapia** delle forme primitive mira alla correzione del reflusso o alla rimozione dell'ostruzione. Le indicazioni alla chirurgia sono una dilatazione progressiva delle vie urinarie, la compromissione del parenchima renale e le infezioni ricorrenti resistenti alla profilassi antibiotica. La chirurgia consiste nell'escissione del tratto distale anomalo, nella plastica di riduzione lungo il decorso dell'uretere (per riottenere una normale peristalsi) e nel reimpianto in vescica. Le forme secondarie refluenti sono, di solito, suscettibili di risoluzione spontanea dopo la rimozione delle cause che l'hanno provocata.

Uretere retrocavale

È una rara malformazione causata dalla **persistenza della vena sottocardinale di destra**, invece della sopracardinale, che **obbliga l'uretere sviluppatosi normalmente ad avere un decorso retrocavale**. Si distinguono due tipi anatomici. Nel primo tipo, l'uretere incrocia la vena cava inferiore a livello della pelvi renale senza determinare fenomeni di ostruzione urinaria. Nel secondo tipo, l'uretere incrocia la vena cava inferiore a livello di L3, sede in cui si verificano fenomeni di ostruzione urinaria.

Nel primo tipo il paziente è asintomatico mentre nel secondo si sviluppa la sintomatologia tipica dell'ostruzione urinaria.

L'**urografia endovenosa** e la **RM** chiariscono la diagnosi. La **terapia** nelle forme ostruttive consiste nel sezionare l'uretere nel punto d'incrocio con la vena cava inferiore (dove può essersi sviluppata un'area di stenosi sclerotica che viene opportunamente rimossa) e nel rianastomizzarlo davanti alla vena cava inferiore.

MALFORMAZIONI DELL'URETERE

Atresia ureterale

Anomalia molto rara caratterizzata dall'assenza dell'abbozzo ureterale o dalla presenza di un uretere rudimentale che termina a fondo cieco.

Duplicazione ureterale

Malformazione molto frequente che si può manifestare in due forme: incompleta e completa. Incidenza 9% delle autopsie.

Ureterocele

Dilatazione sacciforme dell'uretere terminale che può essere localizzata a livello della vescica (ortotopico), nel collo vescicale o nell'uretra (ectopico).

Ectopia renale

Condizione patologica caratterizzata da una posizione anomala dell'uretere; nell'uomo si osserva nel segmento prossimale, mentre nella donna colpisce qualunque segmento dell'uretere.

Megauretere

Anomalia caratterizzata da un uretere notevolmente dilatato. Può presentare tre aspetti: refluento; ostruttivo; non ostruttivo e non refluento.

Uretere retrocavale

Malformazione caratterizzata da un percorso anomalo dell'uretere che incrocia la vena cava inferiore a livello della pelvi renale (primo tipo) o a livello di L3 (secondo tipo): in quest'ultimo caso si osserva spesso ostruzione urinaria.

MALFORMAZIONI DELLA VESCICA

Estrofia

L'estrofia è una malformazione molto rara, con un'incidenza di 1 caso su 20000-40000 nati vivi e con un rapporto maschio/femmina di 2:1.

Embriologicamente deriva da un deficit di sviluppo della porzione ventrale del tratto urogenitale e della porzione dell'apparato muscolo-scheletrico della regione. Il difetto avrebbe origine da una membrana cloacale abnormemente spessa o da una sua eccessiva persistenza che impedirebbe lo sviluppo delle strutture mesodermiche nella porzione sottombelicale dell'embrione.

È caratterizzata clinicamente dalla *presenza sulla regione inferiore della parete addominale della superficie interna della parete posteriore della vescica, i cui margini sono fusi con l'epidermide circostante* (Fig. 4.13, DVD). Le urine, perciò, non possono raccogliersi all'interno della vescica e si spandono sulla parete addominale causando la macerazione della cute circostante e fenomeni di sclerosi cicatriziale. La mucosa vescicale inizialmente normale, esposta all'aria e ai traumi del periodo neonatale, va incontro a fenomeni infiammatori e poi a metaplasia squamosa. I meati ureterali sboccano in vescica con un tunnel sottomucoso molto breve e nella quasi totalità dei casi sono refluenti. Questo facilita l'insorgenza di infezioni ricorrenti e pielonefriti che deteriorano la funzionalità renale. Il retto va incontro a prollasso. L'estrofia si accompagna sempre all'epispadia completa (vedi oltre). Il pene è corto e slargato per la separazione delle branche ischiopubiche che non permette una normale giunzione tra i due corpi cavernosi. L'incidenza di criptorchidismo è 10 volte maggiore. La regione addominale inferiore risulta più corta poiché l'ombelico è posto più in basso rispetto alla norma e l'ano più anteriormente. La sinfisi pubica viene a mancare perché i rami del pube sono separati tra loro. Ciò determina una non rigidità del bacino che, insieme alla rotazione esterna dei femori, è causa di un'andatura anserina. I muscoli retti, che si inseriscono normalmente sui rami del pube, risultano tra loro separati con la formazione di un'ernia addominale anteriore. Questo accorcia notevolmente la lunghezza del canale inguinale e predispone alla formazione di ernie inguinali indrette.

La *terapia chirurgica*, molto complessa e multidisciplinare, consiste nell'osteotomia sacrale per chiudere la sinfisi pubica, nella chiusura della vescica, nel reimpianto ureterale con tecniche antireflusso, nella ricostruzione del collo vescicale per assicurare la continenza e, infine, nella ricostruzione del pene e nella chiusura dell'epispadia. In caso di vescica sclerotica con scarsa capacità funzionale si procede alla rimozione della vescica (cistectomia) e a una derivazione urinaria continente.

Persistenza dell'uraco

L'allantoide è una struttura tubulare che connette il seno urogenitale all'ombelico durante il periodo prenatale. Dopo la nascita l'allantoide si oblitera persistendo solo come cordone fibroso: l'uraco. In alcuni casi l'obliterazione di questo canale viene a mancare. La persistenza di questo canale può essere *completa* (evenienza più rara) e causare il passaggio di urine nell'ombelico. Se, invece, l'obliterazione è *parziale* e interessa l'estremità vescicale, si può avere la formazione di uno pseudodiverticolo vescicale. Se solo le due estremità sono obliterate si forma una cisti uracale. In caso di infezione della cisti compaiono febbre e una massa dolente nella porzione inferiore dell'addome. In questi pazienti si procede, dopo adeguata copertura antibiotica, all'escissione della cisti.

Ano imperforato e fistole urorettali

La malformazione deriva dall'incompleto sviluppo del setto urorettale che separa la porzione della cloaca di pertinenza dell'apparato urogenitale da quella di pertinenza intestinale. La sintomatologia è caratterizzata dal *passaggio di gas intestinale o feci attraverso l'uretra*. L'*urografia*, la *cistografia* e la *cistoscopia* sono le indagini strumentali di scelta. La *terapia* consiste nella chiusura della fistola e nell'apertura dell'ano.

MALFORMAZIONI DELLA VESCICA

Estrofia

Malformazione caratterizzata dalla presenza, nella regione inferiore della parete addominale, della superficie interna della parete posteriore della vescica, i cui margini sono fusi con l'epidermide circostante.

Persistenza dell'uraco

Malformazione caratterizzata dalla persistenza di un canale che deriva dalla mancata oblitterazione dell'allantoide, con conseguente passaggio dell'urina nell'ombelico.

Ano imperforato e fistole urorettali

Malformazioni che derivano dall'incompleto sviluppo del setto urorettale che separa la porzione urinaria della cloaca da quella intestinale.

MALFORMAZIONI DEL PENE E DELL'URETRA

Anomalie di numero e dimensioni

L'*apenia*, l'assenza congenita del pene, è una malformazione molto rara che si associa allo sbocco dell'uretra nel perineo o nel lume rettale. In questi casi è preferibile assegnare al paziente il sesso femminile ed eseguire una castrazione chirurgica associata a una vaginoplastica.

La *megalopenia* è un aumento eccessivo delle dimensioni del pene durante il periodo prepuberale. Questa affezione deriva dall'*aumento di produzione del testosterone* che si osserva nei casi di sindrome adrenogenitale da iperplasia o tumori della corticale del surrene o da tumori testicolari delle cellule di Leydig.

La *micropenia*, cioè un pene più corto di due deviazioni standard rispetto alla media generale della popolazione, deriva da una *deficienza di testosterone*. In genere si associa a una riduzione di dimensioni dei testicoli. La terapia consiste nella somministrazione di testosterone in dosi tali da non alterare la crescita dell'individuo, poiché alte dosi di testosterone possono causare la chiusura precoce delle epifisi degli arti.

Duplicazione uretrale e megalouretra

La duplicazione uretrale è una malformazione molto rara, che può essere *completa o incompleta*, con sbocco ventrale (*ipospadico*) o dorsale (*epispadico*). Può essere asintomatica o associarsi a infezioni delle vie urinarie, incontinenza o mitto urinario duplice.

La *megalouretra*, anch'essa molto rara, si divide in una *forma scafoide* e una *fusiforme*. Quest'ultima forma, più grave, deriva dal mancato sviluppo dal mesoderma delle pieghe uretrali del tessuto erettile del corpo spongioso e dei corpi cavernosi. Si associa in genere ad altre gravi anomalie del tratto urinario basso.

Valvole uretrali posteriori

La presenza di valvole uretrali posteriori è la causa più comune di ostruzione urinaria in età pediatrica, con un'incidenza di un caso ogni 6000 neonati maschi. Nella sua conformazione più comune è costituita da *due pieghe mucose che, dal bordo inferiore del veru montanum, si estendono per tutta l'uretra membranosa per riunirsi anteriormente separate da una fessura di diametro variabile*. Più raramente sono delle membrane circolari, senza connessioni con il *veru montanum*, con una piccola apertura centrale.

Questa malformazione si sviluppa nel secondo trimestre di gravidanza, causando un grado variabile di ostruzione urinaria. Il grado di ostruzione determina la gravità delle lesioni che si instaurano in un sistema urinario in via di sviluppo. Nelle *forme più gravi* la mancanza di urine fetali nel liquido amniotico determina oligoi-

dramnios e ipoplasia polmonare. Lo sviluppo renale può essere ritardato e possono essere evidenti gradi variabili di displasia. Nelle *forme meno gravi* si osserva un danno renale progressivo, che comincia con un'inabilità a concentrare le urine, ad acidificarle e con un'aumentata escrezione di sodio. Al danno tubulare fa seguito il danno glomerulare fino all'insufficienza renale cronica e all'uremia. Quest'ultima si osserva nel 25-40% dei pazienti. In alcuni avviene poco dopo la nascita ed è dovuta a displasia severa, in altri dopo la pubertà ed è causata dall'incapacità di un rene danneggiato a far fronte alle aumentate necessità di un organismo in crescita. A questo si aggiungono i danni provocati dalle infezioni urinarie, dal reflusso ad alta pressione e forse dalla glomerulosclerosi da iperfiltrazione.

Nella maggior parte di questi pazienti la malformazione viene diagnosticata in utero con l'*ecografia*, che mette in evidenza un'idroureteronefrosi bilaterale. Alcuni neonati possono essere soggetti a insufficienza respiratoria, ritardo nella minzione anche per più di 24 ore, sepsi. È possibile palpare una massa addominale per la sovradistensione della vescica.

Nelle *forme più lievi* i pazienti in età pediatrica possono lamentare ritardo nel controllo della minzione, enuresi, polidipsia, infezioni urinarie ricorrenti, ematuria per traumi minori al rene. Non sempre questi neonati hanno una minzione lenta, intermittente fino allo sgocciolamento per via di una vescica ipertrofica che compensa l'ostruzione.

Il reflusso vescico-ureterale si associa nel 20% dei casi a displasia renale (sindrome VURD). L'ostruzione determina iperplasia e ipertrofia del detrusore con conseguente perdita della compliance associata a bassa capacità della vescica. Queste alterazioni vescicali, anche in caso di rimozione delle valvole, possono essere causa di ostruzione ureterale e mantenimento dell'idroureteronefrosi.

La *cistouretrografia minzionale* è l'esame radiologico di scelta: oltre a mostrare le valvole, infatti, può mettere in evidenza la dilatazione e la trabecolazione della vescica e il reflusso vescico-ureterale con idroureteronefrosi bilaterale (Fig. 4.14). La *scintigrafia renale* conferma l'ostruzione e permette una valutazione differenziata della funzionalità renale.

I cardini della *terapia* consistono nella stabilizzazione del neonato, trattando l'eventuale sepsi, l'acidosi e lo squilibrio elettrolitico e derivando immediatamente la vescica con un catetere o un

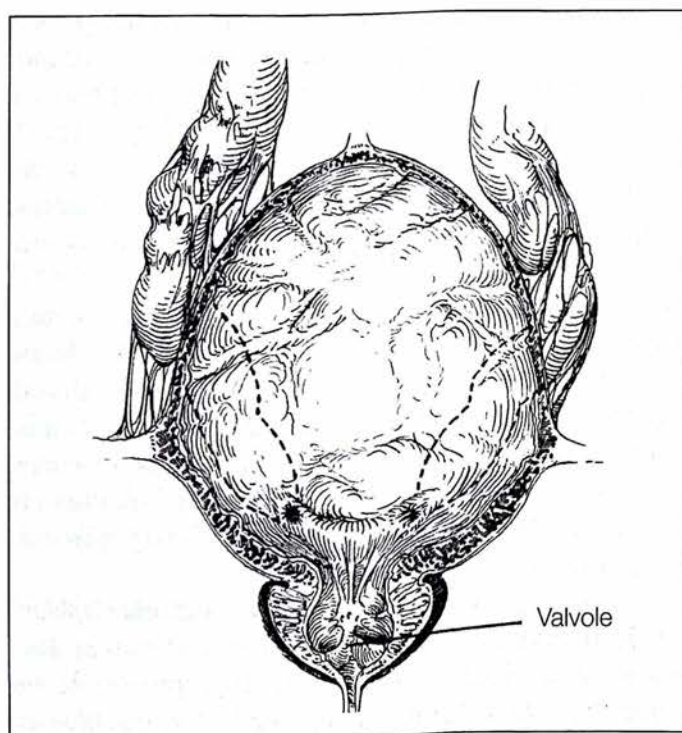


Figura 4.14 Valvola uretrale posteriore. Nella fase di scompenso si notano atonia vescicale e idroureteronefrosi per reflusso vescico-ureterale.

drenaggio sovrapubico. In un secondo tempo si procede alla rimozione endoscopica delle valvole. In caso di grave compromissione delle vie urinarie, le urine sono derivate con una vescicostomia, abboccando la vescica alla parete addominale. Se questa manovra non porta a un miglioramento della funzionalità renale, è necessario derivare separatamente gli ureteri con ureterostomie o nefrostomie cutanee. In caso di persistenza del reflusso vescico-ureterale si procede al reimpianto degli ureteri. Spesso questi pazienti, per l'insufficienza renale ingravescente, vanno incontro a ritardo della crescita e ridotta fertilità.

Stenosi uretrali congenite

Le due sedi più colpite sono la *fossa navicolare* e l'*uretra membranosa*. Se non diagnosticate in tempo possono causare idronefrosi bilaterale e distensione vescicale e, col passare del tempo, un danno renale permanente così come accade per le valvole uretrali posteriori. I *sintomi* più frequenti sono la pollachiuria, l'urgenza minzionale e i sintomi correlati alle infezioni urinarie ricorrenti, la cui insorgenza è favorita dalla stasi di urine. L'*urografia con cistouretrografia minzionale* e l'*uretrografia retrograda* facilitano la diagnosi. La *terapia* consiste nell'incisione per via endoscopica di tali lesioni.

Ano imperforato e fistole urorettali

La malformazione deriva dall'*incompleto sviluppo del setto urorettale che separa la porzione della cloaca di pertinenza dell'apparato urogenitale da quello di pertinenza intestinale*.

La *sintomatologia* è caratterizzata dal passaggio di gas intestinale o feci attraverso l'uretra. L'*urografia*, la *cistografia* e la *cistoscopia* sono le indagini strumentali di scelta. La *terapia* consiste nella chiusura della fistola e nell'apertura dell'ano.

Ipospadi

L'ipospadia è una malformazione caratterizzata dallo *sviluppo incompleto dell'uretra anteriore in modo che il meato uretrale si apre prossimalmente rispetto all'apice del glande*. La si riscontra in 1 su 300 neonati. L'incidenza sembra essere aumentata nei bambini di madri che hanno assunto estroprogestinici durante la gravidanza.

L'ipospadia deriva da un difetto di fusione delle pieghe uretrali o dalla mancata canalizzazione del cordone ectodermico all'interno del glande per l'ultima porzione dell'uretra.

Si classifica a seconda della posizione dell'orifizio uretrale, dopo che la curvatura del pene è stata rimossa, in *ipospadia anteriore* (50% dei casi), suddivisa in glandulare e subcoronale, *ipospadia media* (20% dei casi), suddivisa in peniena distale, mediopeniena e peniena prossimale, e *ipospadia posteriore* (30% dei casi), suddivisa in penoscrotale, scrotale e perineale (Fig. 4.15). Il criptorchidismo e l'ernia inguinale sono le anomalie congenite che più spesso si associano. Più grave è l'ipospadia più aumenta l'incidenza di malformazioni. In caso di criptorchidismo bilaterale è necessario escludere la presenza di anomalie della differenziazione sessuale, il cui tipo più comune è la disgenesia gonadica mista.

I *sintomi* principali sono quelli della difficoltà di dirigere il flusso urinario e un mitto aperto a ventaglio. Spesso si associa la curvatura ventrale del pene per la presenza di aderenze fibrose (corda). La curvatura del pene e la posizione anomala dell'orifizio uretrale possono essere causa di infertilità sia per la difficoltà di avere un'adeguata penetrazione vaginale sia per l'incorretta emissione del liquido seminale. In alcuni casi il meato uretrale può essere stenotico e causare ostruzione urinaria. In soggetti con ipospadia perineale o penoscrotale, le più gravi, è consigliabile ottenere il cariotipo del paziente per escludere anomalie della differenziazione sessuale. L'*urografia* e la *cistoscopia* permettono di escludere la presenza di altre malformazioni.

La *terapia* dell'ipospadia è chirurgica. Sono stati proposti numerosissimi metodi di uretroplastica che esulano dagli scopi di questa trattazione. È, tuttavia, importante ricordare che non si deve mai eseguire una circonscisione poiché numerose tecniche riparative utilizzano il prepuzio e la sua rimozione potrebbe compromettere la plastica uretrale. È altresì importante, per motivi psicologici,

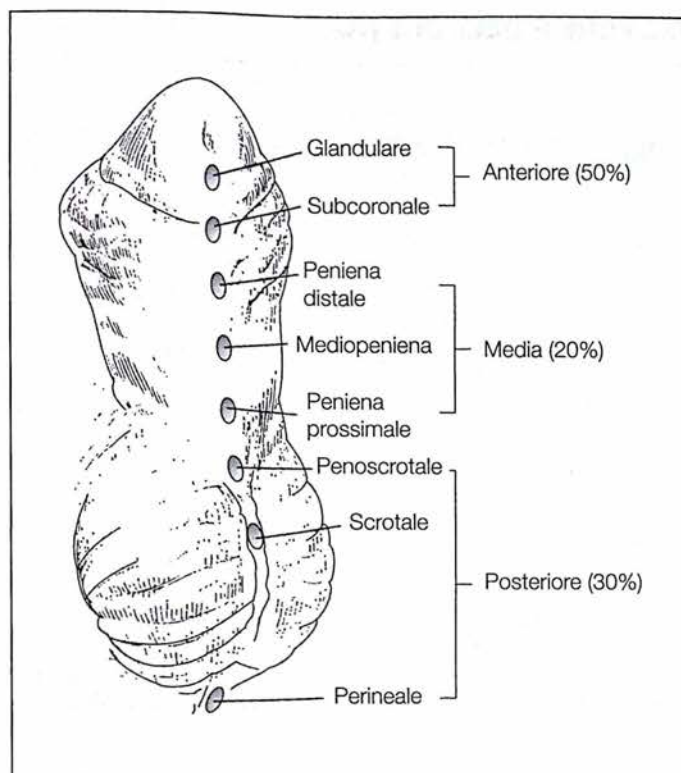


Figura 4.15 Rappresentazione schematica e classificazione delle ipospadie.

eseguire tale intervento intorno ai 2-3 anni di età, cioè prima che il bambino venga avviato a scuola, ma abbastanza tardi per permettere la crescita del pene fino a dimensioni ottimali per l'intervento chirurgico.

Epispadia

L'epispadia è una malformazione caratterizzata dalla *posizione dorsale dell'uretra*. La si riscontra in 1 su 120 000 maschi e 1 su 500 000 femmine. Se ne distinguono 3 tipi a seconda dello sbocco del meato uretrale: *epispadia glandulare*, *peniena* e *penopubica*. Si evidenzia sempre un solco dorsale tra il meato uretrale anomalo e il glande che assume una forma a spatola. Nelle forme gravi (penopubiche) si associa un'anomalia di sviluppo dello sfintere uretrale. Le *donne* con epispadia hanno un clitoride bifido con separazione delle piccole labbra e un difetto dello sfintere uretrale che causa incontinenza urinaria. Gli *uomini* con epispadia penopubica o peniena hanno spesso incontinenza urinaria, mentre quelli con epispadia glandulare sono continenti. La *terapia* chirurgica consiste nell'uretroplastica e nella correzione dell'incontinenza.

Stenosi distale dell'uretra femminile

È una malformazione caratterizzata dallo *sviluppo postnatale di un anello stenotico a livello del tratto distale dell'uretra femminile* che determina uno spasmo secondario dello sfintere uretrale. Ciò determina la comparsa di *esitazione minzionale*, di un *mitto indebolito* con *sgocciolamento*, di *enuresi* e di *incontinenza*. La stasi urinaria facilita l'insorgenza di *infezioni urinarie*. Tale lesione, che appare sensibile all'azione degli estrogeni, scompare spontaneamente alla pubertà. Se la sintomatologia è grave si procede alla rottura dell'anello sclerotico con la dilatazione progressiva dell'uretra.

Fusione labiale

Questa anomalia determina la raccolta, dopo la minzione, di urine in vagina che facilitano l'insorgenza di infezioni urinarie recidivanti. L'applicazione di una crema a base di estrogeni risolve nella maggior parte dei casi questa sinechia, altrimenti si procede alla separazione chirurgica.

MALFORMAZIONI DEL PENE E DELL'URETRA

Apenia

Assenza congenita del pene con sbocco dell'uretra nel perineo o nel lume rettale.

Megalopenia

Aumento eccessivo del pene durante il periodo prepuberale per eccessiva produzione di testosterone.

Micropenia

Pene corto per deficiente produzione di testosterone.

Duplicazione uretrale

Presenza di doppia uretra.

Megalouretra

Si associa a gravi anomalie del tratto urinario basso.

Stenosi uretrali congenite

Sono localizzate nella fossa navicolare e nell'uretra membranosa.

Valvole uretrali posteriori

Malformazione caratterizzata da pieghe mucose situate a livello della porzione distale dell'uretra prostatica, che causano un'ostruzione urinaria di grado variabile.

Ipospadia

Sviluppo incompleto dell'uretra anteriore che comporta un'apertura prossimale dell'uretra rispetto all'apice del glande. Incidenza: 1 su 3000 neonati.

Epispadia

Malformazione caratterizzata da una posizione dorsale dell'uretra. Incidenza: 1 su 120000 maschi e 1 su 500000 femmine.

Stenosi distale dell'uretra femminile

Sviluppo postnatale di un anello stenotico a livello del tratto distale dell'uretra.

Fusione labiale

Malformazione che determina la raccolta dell'urina nella vagina.

MALFORMAZIONI DEL TESTICOLO

Ectopia testicolare e criptorchidismo

L'*ectopia* è la presenza di un testicolo in una sede anomala, diversa da quella che il testicolo può raggiungere durante il normale percorso di discesa che compie durante lo sviluppo. Si distinguono diverse sedi ectopiche: sede inguinale superficiale (la più comune), perineale, femorale, crurale, peniena, pelvica e controlaterale (entrambi i testicoli si ritrovano in un emiscroto) (Fig. 4.16).

Il *criptorchidismo* è, invece, l'*arresto della discesa del testicolo*. Nell'8% dei casi il testicolo si arresta nell'addome, nel 70% nel canale inguinale e nel 20% in sede prescrotale. In un terzo dei casi interessa entrambi i testicoli.

Alla nascita circa il 3,4% dei bambini ha testicoli criptorchidi. Metà di questi discende nello scroto durante il primo mese di vita postnatale. Nei neonati prematuri l'incidenza sale fino al 30%. Dopo il primo anno di vita è estremamente raro che un testicolo discenda nello scroto.

La discesa del testicolo nello scroto è guidata dal *gubernaculum testis*, una struttura cordoniforme che si estende dal polo inferiore del testicolo fino allo scroto. Questa discesa è stimolata dagli ormoni androgeni, la cui produzione è regolata dalle gonadotropine materne.

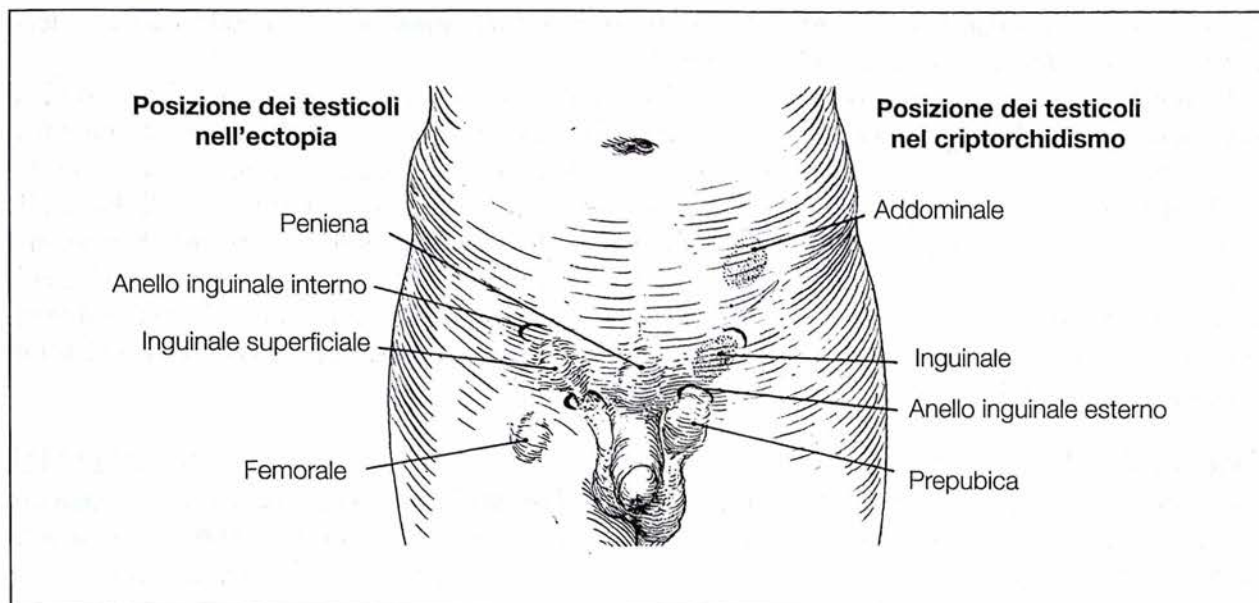


Figura 4.16 Posizione dei testicoli non discesi nei vari tipi di ectopia e criptorchidismo.

Le **cause** del criptorchidismo e dell'ectopia sono probabilmente multifattoriali. Una prima causa può essere un'anomalia di posizione o l'assenza del gubernaculum. Una seconda causa può essere la presenza di un difetto intrinseco ai testicoli che li rende insensibili allo stimolo delle gonadotropine o degli androgeni. Una terza causa può essere la mancanza di un adeguato quantitativo di ormoni gonadotropinici materni.

La **spermatogenesi** è un processo sensibile alla temperatura. Lo scroto permette di mantenere i testicoli a una temperatura di 1 °C inferiore rispetto alla temperatura corporea. La mancata discesa del testicolo nello scroto determina alterazioni microscopiche nelle cellule dei tubuli seminiferi sin dal secondo anno di età. Se il testicolo non è riposizionato nello scroto, queste lesioni si aggravano fino a determinare la necrosi delle cellule con fibrosi dei tubuli seminiferi e conseguente infertilità. A differenza delle cellule dei tubuli seminiferi, le cellule del Leydig non sono sensibili alla temperatura corporea e perciò rimangono in numero normale nei testicoli criptorchidi.

Il **sintomo cardine** di questa affezione è l'assenza di uno o entrambi i testicoli. Talvolta, per la posizione particolare, questi testicoli possono essere soggetti facilmente a trauma o torsione. In molti casi di criptorchidismo il testicolo è palpabile all'anello inguinale esterno, ma non è riposizionabile nello scroto. Questa impossibilità di riposizionamento nello scroto differenzia il criptorchidismo dal testicolo retrattile. In quest'ultima condizione il testicolo può essere sollevato nel canale inguinale dalla contrazione del muscolo cremastere, ma torna spontaneamente o manualmente nello scroto. Non sono state descritte anomalie nella spermatogenesi di un testicolo retrattile. In numerosi testicoli criptorchidi, nonostante il riposizionamento per tempo nello scroto, si riscontrano difetti della spermatogenesi.

Nella quasi totalità dei casi di criptorchidismo si associa una comunicazione tra il peritoneo e la tunica vaginale e nel 25% dei casi si associa un'ernia inguinale. Inoltre, sembrerebbe che i testicoli criptorchidi abbiano una maggiore predisposizione a sviluppare una neoplasia, circa 40 volte superiore a quella di un testicolo normale. Il più comune tipo di neoplasia è il seminoma.

In presenza di sospetto criptorchidismo bilaterale, anche per poterlo differenziare da alcune anomalie della differenziazione sessuale in cui i testicoli mancano del tutto, si procede a un **test di stimolazione con gonadotropina corionica umana** (human chorionic gonadotropin, hCG). Questo consiste nella misurazione del testosterone sierico dopo stimolazione con hCG somministrata per 4 giorni consecutivi alla dose di 2000 UI giornaliere. Nei soggetti con testicoli intraddominali si avrà

un aumento del testosterone basale di circa 10 volte. La diagnostica strumentale può avvalersi dell'*ecografia addominale*, della *TC* e della *RM*.

La *terapia* consiste nel riposizionamento del testicolo nello scroto se il bambino non ha superato i 6 anni di età; altrimenti, per il rischio di sviluppare una neoplasia e per l'assenza di funzionalità testicolare possono essere giustificate l'asportazione chirurgica e la sostituzione con una protesi. Quanto più precocemente si instaura la terapia (10 mesi d'età), minore è il rischio di danni alla spermatogenesi, di sviluppare un tumore testicolare o di andare incontro a torsione. È possibile tentare un ciclo di hCG alla dose di 1500 UI/m² per via intramuscolare a giorni alterni per 3 settimane. Nel 30-40% dei casi, soprattutto di criptorchidismo inguinale, si otterrà la discesa del testicolo nello scroto. Più recentemente sono stati utilizzati gli agonisti dell'LH-RH con risultati sovrapponibili a quelli ottenuti con la hCG.

Anomalie di numero

Sono malformazioni molto rare. Si distinguono il *poliorchidismo* o la presenza di un testicolo soprannumerario, l'*anorchidismo* o l'assenza di entrambi i testicoli e il *monorchidismo* o l'assenza di un solo testicolo.

MALFORMAZIONI DEL TESTICOLO

Ectopia testicolare

Presenza di un testicolo in sede anomala, diversa dal normale percorso di discesa che il testicolo compie durante lo sviluppo.

Criptorchidismo

Arresto della discesa del testicolo.

Poliorchidismo

Presenza di un testicolo soprannumerario.

Anorchidismo

Assenza di entrambi i testicoli.

Monorchidismo

Assenza di un solo testicolo.

DISORDINI DELL'EQUILIBRIO IDROELETTROLITICO

L. Gesualdo, P. Cirillo

INTRODUZIONE

L'acqua costituisce circa il 50-60% del peso corporeo. La sua *distribuzione nell'organismo* è illustrata nella figura 5.1. I compartimenti intra- ed extracellulari sono separati tra loro dalle membrane cellulari, mentre il compartimento intravascolare (plasma) e quello extravascolare (liquido interstiziale) sono separati dall'endotelio capillare. Poiché le membrane cellulari e capillari sono permeabili all'acqua, la suddivisione dell'acqua in compartimenti è solo schematica. Il movimento dell'acqua tra due compartimenti avviene o per forze idrauliche o per forze osmotiche. La *distribuzione degli elettroliti* nei vari compartimenti è invece disomogenea (Fig. 5.1) e la quantità di essi che può passare da un compartimento all'altro è definita come "quota scambiabile". Gli elettroliti passano da un compartimento all'altro con meccanismi di tipo passivo e attivo (Tab. 5.1).

La costanza di volume e di composizione dei liquidi corporei è un fattore indispensabile per la vita. Essa dipende dall'apporto, ma soprattutto dall'escrezione di acqua e sali. Il rene è l'organo principale deputato al mantenimento dell'equilibrio idrico ed elettrolitico ed è coadiuvato in questa sua azione dalla cute e dall'intestino.

Il più importante fattore che regola il volume dei fluidi extracellulari e assicura una buona funzione del sistema circolatorio è la *quantità di sodio*.

Il contenuto sodico corporeo di un individuo di 70 kg è di circa 4200 mEq (Tab. 5.2). Il sodio corporeo scambiabile (70% del contenuto totale) è controllato prevalentemente dall'aldosterone e dal peptide natriuretico atriale. Le membrane cellulari sono permeabili all'acqua, ma non al sodio che viene trasportato con un meccanismo di pompa.

Intracellulare (35-40% del peso corporeo = 25-28 litri)		Extracellulare (15-20% del peso corporeo = 10-14 litri)	
CATIONI		CATIONI	
Na	12 mEq/l	Na	142 mEq/l
K	150 mEq/l	K	4,3 mEq/l
Ca	4 mEq/l	Ca	2,5 mEq/l
Mg	24 mEq/l	Mg	1,1 mEq/l
ANIONI		ANIONI	
Cl	4 mEq/l	Cl	104 mEq/l
HCO	12 mEq/l	HCO	24 mEq/l
HPO	40 mEq/l	HPO	2 mEq/l
Proteina	54 mEq/l	Proteina	14 mEq/l
Altri	90 mEq/l	Altri	5,9 mEq/l
		Interstizio (9,5-11,5 litri)	
		Plasma (2-2,5 litri)	
		Endotelio	
		Membrana cellulare	

Figura 5.1 Contenuto totale corporeo di acqua (50-60% del peso corporeo; 35-42 litri).

Tabella 5.1 Trasporto attivo e passivo dei soluti**Meccanismi passivi**

- Diffusione semplice:
 - gradiente di concentrazione
 - gradiente elettrico
- Diffusione facilitata (carrier)
- Trasporto accoppiato:
 - cotrasporto
 - controtrasporto

Meccanismi attivi

- Trasporto attivo primario
- Trasporto attivo secondario

Tabella 5.2 Contenuto sodico nel corpo umano (70 kg)**4200 mEq (60 mEq/kg)**

- 1800 mEq (40-46% nell'osso)
- 300 mEq (7-8% intracellulare)
- 2100 mEq (53-54% extracellulare)

70% (scambiabile)

30% (adsorbito sui cristalli di idrossiapatite)

Il sodio rappresenta il 90-95% dei sali contenuti nel liquido extracellulare ed è l'elettrolita che influenza maggiormente la pressione osmotica. Pertanto è comprensibile come le anomalie di volume dei fluidi extracellulari siano dovute a perdita o a ritenzione di sodio, che si accompagnano a una conseguente ritenzione e perdita di acqua.

L'*apporto sodico giornaliero* è di 85-250 mEq (1,95-5,75 g), dei quali 85-240 mEq vengono escreti con le urine e 0-10 mEq con le feci. Un aumentato o un diminuito apporto sodico determina un adattamento da parte del rene a eliminare sodio (equilibrio glomerulotubulare), che si realizza nell'arco di 3 giorni. Durante la fase di adattamento il bilancio sodico resta positivo o negativo, con conseguente aumento o diminuzione di acqua e di peso.

Il sodio, in condizioni normali, viene filtrato a livello glomerulare e riassorbito ma non escreto a livello tubulare. Pertanto, l'escrezione di sodio dipende sia dalla quantità filtrata che da quella riassorbita ed è influenzata non dalla concentrazione del sodio presente nel liquido extracellulare, ma dal volume del liquido extracellulare. Le variazioni di volume vengono avvertite dal sistema barorecettoriale situato sul versante arterioso (arco aortico e seno carotideo).

I fattori che regolano la concentrazione del sodio nel filtrato glomerulare sono l'attività simpatica e il peptide natriuretico atriale, che intervengono nel riassorbimento tubulare del sodio insieme all'aldosterone e all'angiotensina II.

CONTRAZIONE DEL VOLUME EXTRACELLULARE (STATI DI DISIDRATAZIONE)

Definizione

Perdita di liquidi che determina una deplezione del volume extracellulare.

Eziopatogenesi e fisiopatologia

Una deplezione di volume si verifica quando la perdita di liquidi dal compartimento extracellulare supera l'apporto netto per cui il bilancio tra entrate e uscite si negativizza.

In gran parte dei casi una *deplezione di sodio* con contrazione del volume extracellulare fa seguito a un aumento della perdita di sodio piuttosto che a un suo ridotto apporto. Il sodio può essere perso attraverso il rene o per vie extrarenali (Tab. 5.3).

Tabella 5.3 Cause renali ed extrarenali di perdita di sodio

Gastrointestinali	Cutanee	Varie	Renali
• Vomito • Diarrea • Aspirazione • Fistole • Ostruzione del tenue • Pancreatite • Peritonite	• Esposizione al calore • Fibrosi cistica • Ustioni • Infiammazioni	• Emorragie • Paracentesi • Traumi estesi • Vasodilatazione	• Diuresi osmotica • Endogena (urea, glucosio) • Esogena (mannitolo, destrano, glicerolo, mezzi di contrasto) • Diuretici • Deficit di mineralcorticoidi • Deficit della steroidogenesi • Deficit della secrezione reninica • Insufficienza renale cronica • Insufficienza renale acuta non oligurica o nella fase poliurica • Nefropatie sodio-disperdenti dopo uropatia ostruttiva, nefrocalcinosi e nefrite interstiziale, malattia cistica midollare, sindrome di Bartter

Giornalmente nel tratto digerente vengono secreti dai 3 ai 6 litri di liquido che, per la maggior parte, sono poi riassorbiti: solo 100-200 ml vengono persi con le feci. In seguito a perdite gastroenteriche, oltre alla deplezione di volume, si possono verificare diversi disturbi dell'equilibrio acido-base a seconda della sede da cui viene perso il liquido. Nei casi di vomito o aspirazione nasogastrica si ha una perdita di acido e pertanto si realizza un'**alcalosi metabolica**; invece nel caso delle diarree più in generale, i liquidi persi sono essenzialmente alcalini e dunque si realizza un quadro di **acidosi metabolica** associato a disidratazione.

Numerose sono le condizioni che possono determinare una perdita di NaCl e acqua con le urine. I diuretici, per esempio, bloccano il riassorbimento dei sali a vari livelli del nefrone; nel caso di diabete mellito scompensato la presenza di glucosio non riassorbito nel tubulorenale induce una diuresi osmotica con conseguente deplezione sodica e disidratazione. Nel corso di tubulopatia interstiziale, la lesione dell'epitelio tubulare compromette il normale assorbimento dei sali filtrati e la normale risposta all'aldosterone.

Più raramente la disidratazione può essere causata da un aumento selettivo dell'escrezione urinaria di acqua come accade in corso di diabete insipido renale o centrale in cui è compromessa l'azione periferica o la sintesi centrale (ipotalamica) dell'ormone antidiuretico (ADH) con conseguente eliminazione di abbondanti quantità di urine ipotoniche.

Anche le perdite cutanee e respiratorie di acqua che normalmente si aggirano intorno a 700-1000 ml/die possono diventare importanti in alcune situazioni patologiche come in corso di ustioni e lesioni essudative della pelle.

La composizione dei liquidi perduti condiziona il quadro clinico. Se la perdita è **isotonica** (per es., secrezioni intestinali), l'osmolarità del liquido extracellulare non varia e il volume extracellulare varia solo lievemente, sebbene possano associarsi squilibri idroelettrolitici e/o acido-base; frequente è la deplezione potassica. La perdita di liquidi **ipotonici** (sudorazione, iperventilazione, drenaggio nasogastrico; vomito, diarrea) induce una riduzione del volume extracellulare con ipernatriemia, iperosmolarità del liquido extracellulare e conseguente riduzione del liquido intracellulare.

La deplezione di sodio e la conseguente contrazione del volume extracellulare attivano una serie di meccanismi di compenso (stimolazione simpatica, aumento della produzione di aldosterone e aumento del riassorbimento tubulare del sodio) atti al mantenimento del volume extracellulare e della pressione arteriosa.

Sintomatologia

Le manifestazioni cliniche della contrazione del volume extracellulare dipendono dalla quantità della perdita e dall'osmolarità plasmatica. I sintomi che accompagnano una deplezione del sodio e del volume extracellulare sono riportati nella tabella 5.4. La contemporanea presenza di disturbi dell'equilibrio acido-base e di altri elettroliti rende difficile stabilire quanto questi sintomi siano patognomonici di deplezione di sodio e di volume extracellulare. Comunque, *i sintomi di natura cardiocircolatoria* sono senza dubbio i più importanti. La **perdita di peso**, inoltre, è un indice fedele della quantità di liquidi perduti e può servire da guida nel trattamento. Una severa deplezione di volume può indurre shock e coma.

L'esame obiettivo mostra un ridotto **turgore cutaneo** per perdita della normale elasticità della pelle, inoltre la cute e le mucose sono aride e pallide per una ridotta perfusione tissutale. La **pressione arteriosa** può essere normale per ipovolemie modeste sino a ipotensione severa in clinortostasi per ipovolemie importanti che possono anche configurare un quadro di shock (tachicardia, sudorazione, estremità fredde e sudate, cianosi, insufficienza renale acuta oligoanurica).

Diagnosi ed esami di laboratorio

Non vi sono *esami di laboratorio* che permettano di quantificare accuratamente le perdite. La concentrazione sierica del sodio non è un utile parametro di riferimento. Il dosaggio del sodio urinario e della frazione di escrezione del sodio

$$Fe_{Na} = \frac{(U/P)_{Na}}{(U/P)_{Cr}} \times 100$$

e il rapporto azoto ureico/creatininemia possono essere utili per differenziare le forme renali da quelle extrarenali.

In queste ultime, il volume delle urine si riduce e con esso la concentrazione urinaria di sodio (<10 mEq/l), la Fe_{Na} è <1, aumenta la potassiuria e i rapporti urina/plasma della creatinina e dell'urea rimangono elevati (rispettivamente >40 e >8). Possono anche essere osservati un aumento dell'ematocrito e della concentrazione sierica delle proteine e un'iponatriemia.

La risposta renale a una ipovolemia consiste nel riassorbire sodio e acqua nel tentativo di ripristinare il normale volume extracellulare (processo mediato dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone); quindi, a eccezione di quelle nefropatie in cui il riassorbimento del sodio è compromesso (nefropatie sodio-disperdenti), **in corso di disidratazione la natriuria è bassa ed è in genere inferiore a 15 mEq/l**.

Il rene tenta di concentrare le urine assorbendo acqua e tale processo è dovuto all'aumentata sintesi di

Tabella 5.4 Sintomi della deplezione di sodio e del volume extracellulare

1. Sete, freddo, debolezza	7. Ipotensione ortostatica
2. Anoressia, nausea, vomito, apatia	8. Diminuita sudorazione
3. Perdita di peso	9. Tachicardia
4. Secchezza delle mucose	10. Ipotermia
5. Diminuito turgore cutaneo	11. Diminuita pressione venosa
6. Occhi e guance infossate	12. Insufficienza circolatoria, sincope

ADH che permeabilizzando i dotti collettori all'acqua, ne favorisce l'assorbimento nel sangue peritubulare; di conseguenza l'urina è relativamente concentrata e ha una *osmolarità spesso superiore a 450 mosmol/kg*.

Un *aumento dell'ematocrito e dell'albumina* si spiegano con la riduzione della componente plasmatica del compartimento intravascolare con conseguente incremento relativo della parte corpuscolata e proteica. Come già accennato la perdita di liquidi può anche causare *alterazioni variabili dell'equilibrio acido-base* a seconda della concentrazione idrogenionica delle perdite. Un altro dato laboratoristico di grande ausilio è *l'incremento del rapporto azotemia/creatinina* da un normale valore di 10:1 a uno patologico di 20:1. Più della metà dell'urea filtrata viene poi riassorbita consensualmente al sodio nel tubulo prossimale e, quindi, un aumento del riassorbimento di Na^+ conseguente a deplezione di volume produce un concomitante incremento della frazione riassorbita di azoto ureico, con incremento dell'azotemia. La creatininemia aumenta solo in casi di ipovolemia severa che riducono la filtrazione glomerulare.

In caso di perdite di liquido ipotonico rispetto al plasma, la concentrazione plasmatica di sodio aumenterà (*ipernatriemia*); al contrario se le perdite sono ipertoniche, si riscontrerà una *iposodiemia*.

Terapia

La terapia deve essere rivolta al *ripristino del volume extracellulare con soluzioni elettrolitiche*. Un trattamento corretto prevede la valutazione giornaliera del peso, dell'ulteriore perdita di liquidi e delle concentrazioni sieriche degli elettroliti. Le perdite di lieve entità possono essere corrette per via orale con soluzioni reidratanti (10-20 g di NaCl e 2-4 litri di acqua), negli stati più gravi o se i pazienti non possono assumere liquidi autonomamente si utilizzano soluzioni da somministrare endovena. Nella pratica clinica sono di comune uso: le *soluzioni di destrosio* (glucosate al 5-10-33%), le *soluzioni saline ipotoniche* (0,45% di Na), *isotoniche* (0,9% di Na) e *ipertoniche* (3-5% di Na), le *soluzioni di NaHCO_3* (0,6 e 0,9 M) e le *soluzioni poli-ioniche (Ringer/Ringer lattato)*. L'utilizzo di una soluzione piuttosto che un'altra o l'uso di combinazioni va valutato di volta in volta considerando il tipo di disidratazione (ipotonica, isotonica, ipertonica), la concomitante presenza di alterazioni dell'equilibrio acido-base (acidosi, alcalosi) e l'eventuale ipopotassiemia.

ECCESSO DI VOLUME EXTRACELLULARE (STATI EDEMATOSI)

Definizione

È una condizione patologica caratterizzata da *turgore palpabile provocato da espansione del liquido interstiziale* che si verifica frequentemente in clinica (sindrome nefrosica, scompenso cardiaco, insufficienza renale e cirrosi).

Eziopatogenesi e fisiopatologia

L'eziopatogenesi degli stati edematosi è riportata nella tabella 5.5.

Un'*alterazione dell'emodinamica capillare e un'inappropriata ritenzione da parte del rene di acqua e sodio* sono momenti patogenetici importanti nella formazione dell'edema. La filtrazione netta capillare obbedisce alla legge di Starling (vedi Cap. 2). Le 4 *forze di Starling* (pressione idraulica capillare, permeabilità capillare, pressione interstiziale e pressione oncotica plasmatica) rivestono, da sole o in cooperazione, un ruolo essenziale nella patogenesi dell'edema.

La pressione capillare è relativamente insensibile alle variazioni di pressione arteriosa grazie alla presenza di sfinteri precapillari (autoregolazione) che, contraendosi (in caso di incremento della pressione arteriosa) o rilasciandosi (in caso di riduzione della pressione arteriosa), mantengono costante la pressione idraulica all'interno del capillare. Al contrario, la terminazione venosa del capillare non è ben regolata, per cui incrementi della pressione venosa (ostruzione venosa) si rifletteranno all'interno del capillare, provocando essudazione di plasma nell'interstizio (edema). La *permeabilità capillare* risulta aumentata in corso di malattie sistemiche autoimmuni o processi allergici, ustioni, traumi, sepsi e diabete mellito. L'ipoalbuminemia, dovuta

Tabella 5.5 Eziopatogenesi degli stati edematosi

I. Diminuita pressione oncotica plasmatica • Sindrome nefrosica • Cirrosi II. Aumentata permeabilità vascolare ai colloid • Edema localizzato • Ustioni • Istamina (orticaria)	IV. Ostruzione del flusso linfatico • Edema localizzato: radiazioni, chirurgia, filariosi, metastasi V. Inappropriata ritenzione di acqua e sodio • Aldosteronismo primario • Edema ciclico idiopatico • Ipotiroidismo
III. Aumentata pressione idrostatica • Insufficienza cardiaca congestizia • Trombosi venose	

a proteinuria nefrosica (glomerulonefriti) o a diminuita sintesi epatica (epatopatie), riducendo la **pressione oncotica plasmatica**, può causare edema. In corso di **ostruzione linfatica** o di mixedema (ipotiroidismo) la formazione di edema dipende, rispettivamente, da un alterato deflusso linfatico o da un aumento della **pressione oncotica interstiziale** con consensuale richiamo di trasudato nell'interstizio.

Una **ritenzione renale di acqua e sodio** è la risultante di due meccanismi di base:

1. incapacità renale a eliminare sodio e acqua (nefropatie primitive e secondarie);
2. risposta compensatoria renale alla deplezione del volume plasmatico efficace.

Sintomatologia

La sintomatologia sarà varia e dipenderà dalla localizzazione dell'edema e dalla sua modalità di distribuzione. I sintomi più frequenti in corso di edema polmonare e scompenso cardiaco sono **dispnea, ortopnea, tachicardia, ingorgo venoso, congestione polmonare**. L'**ascite** è tipica del cirrotico. Gli edemi periferici, tipici delle nefropatie e delle vasculopatie venose, comportano **gonfiore e tensione agli arti inferiori** con possibile ripercussione sulla deambulazione nei casi più gravi e vengono svelati dalla **fovea** che resta dopo digitopressione. Nei pazienti affetti da sindrome nefrosica tipicamente sono presenti **edemi periorbitali e agli arti inferiori** e solo nelle condizioni più gravi generalizzati (anasarca).

Diagnosi ed esami di laboratorio

La diagnosi si avvale di un'indagine anamnestica, se possibile, che aiuta a inquadrare la potenziale patologia causale. Tutti i segni rilevabili all'esame obiettivo aiutano a localizzare l'edema e dunque la probabile causa. I dati laboratoristici definiranno il sospetto diagnostico. In caso di sindrome nefrosica, per esempio, la diagnosi è confermata dalla presenza di marcata proteinuria, di ipoalbuminemia, di lipiduria e iperlipidemia.

Terapia

La terapia dell'edema dipende dai meccanismi fisiopatogenetici che lo hanno prodotto. Si rimanda ai testi specialistici per la terapia specifica delle singole condizioni patologiche. In questa sede verranno forniti alcuni orientamenti terapeutici generali che possono essere integrati da nozioni specialistiche di terapia.

Il trattamento generale degli stati edematosi è fondamentalmente basato su 4 punti:

1. restrizione idrosalina;
2. diuretici;
3. decubito supino;
4. mezzi di contenzione elastica.

I diuretici rappresentano, in particolar modo, il punto focale della terapia sintomatica degli stati edematosi. Le principali classi di diuretici utilizzati sono *i tiazidici e quelli dell'ansa*; vanno, peraltro, considerati in opportune condizioni cliniche (sindrome nefrosica) *gli inibitori della pompa Na⁺-K⁺-aldosterone-dipendente e i risparmiatori di potassio*.

IPONATRIEMIE

Definizione

Si definisce iponatriemia una **ridotta concentrazione plasmatica di sodio** (<135 mEq/l) che riflette uno stato di ipo-osmolalità plasmatica. Questo tipo di relazione è importante in quanto una bassa osmolarità induce iperidratazione cellulare per passaggio compensatorio di acqua dal liquido extracellulare all'interno delle cellule.

Eziopatogenesi e fisiopatologia

È utile richiamare alcuni concetti di fisiologia dei liquidi corporei per intendere meglio la fisiopatologia delle iponatriemie.

L'osmolalità di una soluzione è determinata dal numero di particelle disciolte per kg di acqua. Le principali molecole osmoticamente attive nel compartimento extracellulare umano sono: i sali di sodio, il glucosio e l'urea. L'**urea**, tuttavia, diffonde liberamente attraverso le membrane biologiche e perciò è un'osmole inefficace, anche il **glucosio** contribuisce poco alla osmolarità plasmatica effettiva; ne consegue che il principale determinante della pressione osmotica plasmatica è il **sodio**. Questo spiega come una ipernatriemia si associa quasi sempre a iperosmolarità e, viceversa, un'iponatriemia determina una situazione di ipo-osmolarità. La concentrazione plasmatica del Na⁺ è data dal rapporto tra la quantità assoluta di sodio nel comparto extracellulare e i liquidi corporei; di conseguenza una iponatriemia o una ipernatriemia possono essere indotte da alterazioni del bilancio del Na⁺ o dell'acqua. Nella pratica clinica, tuttavia, **questi disordini sono dovuti molto spesso a modificazioni del bilancio dell'acqua**. Nel caso della iponatriemia ne deriva che nella pratica clinica più spesso sarà una ritenzione di liquidi a determinare un eccesso di acqua rispetto ai soluti. Quando la osmolarità plasmatica diminuisce, la sintesi di ADH si riduce fisiologicamente e quindi diminuisce il riassorbimento di acqua dai dotti collettori e le urine prodotte risultano pertanto diluite. Dal momento che la capacità di eliminare acqua per via renale è generalmente molto grande, ne deriva che una iponatriemia conseguente a ritenzione idrica si verifica se concomita un difetto di eliminazione renale di acqua.

In base all'osmolarità plasmatica **le iponatriemie si possono suddividere in due gruppi** (Tab. 5.6) a seconda delle **cause** che le determinano.

Le **iponatriemie con osmolarità plasmatica normale o aumentata** possono a loro volta essere distinte in **due categorie**:

- a) **con riduzione dell'acqua plasmatica**, causate da iperlipidemia grave (per ogni aumento di 460 mg/dl di trigliceridi o di colesterolo la concentrazione plasmatica di sodio si riduce di 1 mEq/l) e da iperproteinemia (>10 g/die). Questi due disordini aumentano la frazione plasmatica non acquosa e non contenente sodio, che normalmente rappresenta il 5-7% del volume plasmatico. La quantità assoluta plasmatica del sodio e l'osmolarità plasmatica non variano, sebbene la natriemia si riduca per espansione della componente non acquosa del plasma. Infatti, se il prelievo ematico viene ultracentrifugato, la rimozione dei lipidi permette di dimostrare una normale natriemia;
- b) **con aumento dei soluti osmoticamente attivi diversi dal sodio**, causato dall'accumulo di grandi quantità di soluti (glucosio, mannitolo) nei liquidi extracellulari (il sodio si riduce di 1,6 mEq/l per ogni 100 mg/dl di aumento plasmatico del glucosio). L'osmolarità plasmatica può essere aumentata o normale. L'aumento dell'osmolarità plasmatica determina un passaggio di liquidi

Tabella 5.6 Cause di iponatriemia

I. Con osmolarità plasmatica normale o aumentata	II. Con osmolarità plasmatica ridotta
A. Riduzione dell'acqua plasmatica 1. Iperlipidemia a) Pancreatite acuta b) Chetoacidosi diabetica 2. Iperproteinemia a) Mieloma multiplo B. Aumento dei soluti (non sodio) 1. Iperglicemia 2. Mannitolo	A. Ridotto volume extracellulare 1. Perdite gastroenteriche a) Vomito e/o diarrea 2. Sudorazioni compensate da acqua 3. Perdite renali a) Diuretici b) Nefropatie sodio-disperdenti c) Malattia di Addison B. Normale volume extracellulare 1. Inadeguato rimpiazzo del sodio a) Malattia di Addison b) Insufficienza renale cronica c) Diuretici (ipopotassiemia cronica) d) Eccessi di birra C. Aumentato volume extracellulare 1. Deficit di Na ed eccesso di acqua a) SIADH (neoplasie, patologie polmonari, disordini del sistema nervoso centrale, AIDS) b) Farmaci c) Intossicazione da acqua (polidipsia iatrogena o psicogena) d) Mixedema

dall'interno della cellula negli spazi extracellulari con diluizione del sodio extracellulare. Il trattamento è mirato alla riduzione dell'osmolarità plasmatica correggendo la causa che l'ha determinata.

Le precedenti iposodiemie sono anche definite *pseudoiponatriemie* e sono caratterizzate da una diminuzione della sodiemia relativa associata a normale o addirittura aumentata osmolarità plasmatica.

Le *iponatriemie con osmolarità plasmatica ridotta* sono in realtà le vere iposodiemie.

In base al volume extracellulare si distinguono *tre tipi di iponatriemie vere*:

- a) *con ridotto volume extracellulare*, causate da perdita di sodio sproporzionata alla perdita di acqua o da perdita di sodio corretta con soluzioni ipotoniche. Queste condizioni si realizzano sia per perdite extrarenali (per es., perdite gastroenteriche e sudorazioni compensate da acqua; natriuria <20 mEq/l) sia per perdita renale di sodio e acqua (per es. diuresi osmotica, nefropatia sodio-disperdente, diuretici, acidosi tubulare renale, iperaldosteronismo; natriuria >20 mEq/l). Prevalgono le manifestazioni cliniche della disidratazione. Il trattamento prevede la somministrazione di soluzioni saline isotoniche e la correzione della causa;
- b) *con normale volume extracellulare*, causate da un inadeguato rimpiazzo di sodio in corso di malattia di Addison, insufficienza renale cronica, terapia diuretica, eccessi di birra;
- c) *con aumentato volume extracellulare*, per difetto di sodio o eccesso di acqua (SIADH, farmaci, aumentato apporto iatrogeno o psicogeno di acqua libera, ipotiroidismo), oppure per eccesso di acqua e sale (insufficienza cardiaca congestizia, cirrosi, sindrome nefrosica).

La *sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)* rappresenta l'esempio più tipico di iperidratazione causata da riduzione dell'escrezione dell'acqua. Per effetto dell'ormone, l'acqua ingerita è riassorbita e questo fatto determina una diluizione (ipo-osmolarità e iponatriemia) ed espansione dei liquidi corporei. Essa è caratterizzata da iponatriemia con ridotta osmolarità plasmatica, natriuria superiore a 20 mEq/l, aumento dell'acqua totale e del volume

intravascolare, osmolarità urinaria >200 mOsmol/kg, normale funzione cardiaca, renale, tiroidea e del corticosurrene, assenza di farmaci in grado di stimolare il rilascio di ADH (amitriptilina, clorpropamide, clofibrato, ciclofosfamide, vincristina, diuretici). Le patologie che frequentemente inducono la SIADH sono i tumori maligni, le malattie polmonari e del sistema nervoso centrale, lo stress, i farmaci e la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). In quest'ultimo caso si pensa che la SIADH sia dovuta a diversi farmaci utilizzati per curare le complicanze. Comunque, casi di iponatriemia dovuti a insufficienza surrenalica per infezione da citomegalovirus sono stati riportati in corso di AIDS. La diagnosi di iponatriemia da SIADH viene posta per esclusione di altre possibili cause di iponatriemia. In corso di iponatriemia grave e sintomatica (natriemia <110 - 115 mEq/l) si somministrano per via endovenosa la furosemide e soluzioni saline iso-ipertoniche (0,9-3%). Il trattamento di mantenimento prevede la restrizione idrica (500-1000 ml/die) e la somministrazione di dimeclociclina (600-1200 mg/die).

L'ipotiroidismo grave può indurre iponatriemia riducendo l'escrezione di acqua libera. Frequentemente in queste situazioni la bassa gittata cardiaca e il ridotto filtrato glomerulare anale stimolano la secrezione di ADH. Il trattamento prevede la somministrazione di tiroxina e la restrizione idrica.

L'intossicazione da acqua può far seguito a una polidipsia psicogena, a lesioni del centro della sete o alla somministrazione di soluzioni ipotoniche per via endovenosa in pazienti incapaci di diluire normalmente le urine (per es., nel periodo postoperatorio o in presenza di insufficienza renale). Il trattamento prevede l'infusione di furosemide nelle forme acute e la restrizione idrica nelle forme croniche, nonché la consulenza psichiatrica nelle forme psicogene.

In corso di **sindrome nefrosica, insufficienza cardiaca congestizia e cirrosi**, una riduzione dell'escrezione dell'acqua maggiore di quella del sodio porta a diluizione della concentrazione sierica di quest'ultimo.

L'insufficienza renale progressiva compromette la capacità di concentrare le urine e tale difetto di concentrazione è strettamente correlato alla diuresi osmotica associata. I pazienti con numero ridotto di nefroni funzionanti, in caso di assunzione dietetica simile a quella dei soggetti sani, devono aumentare l'escrezione di soluti dai nefroni funzionanti per mantenere una condizione di bilancio e tali soluti osmoticamente attivi richiamano acqua nel lume tubulare (diuresi osmotica).

Altra condizione che può determinare iponatriemia è la **deplezione di volume effettivo** circolante. L'ipovolemia induce un aumento compensatorio della secrezione di ADH e aumenta il senso della sete con conseguente incremento dell'introito di H_2O . La combinazione di tali risposte compensatorie determina una ritenzione netta di acqua con riduzione della osmolarità plasmatica e iponatriemia. Questo è uno dei meccanismi attraverso cui i diuretici inducono iponatriemia.

Nella pratica clinica si assiste spesso alla comparsa di iponatriemia a seguito di **terapia diuretica**. I diuretici tiazidici più di quelli dell'ansa si associano a questa condizione in quanto i secondi, riducendo il riassorbimento di Na^+ in corrispondenza del tratto ascendente sottile dell'ansa di Henle, diminuiscono l'osmolarità interstiziale della midollare; di conseguenza il grado di ritenzione idrica indotto dalla deplezione di volume è limitato dal minor grado di ipertonicità della midollare renale. I tiazidici, al contrario, intervenendo a livello del tubulo distale, non intaccano la osmolarità della midollare renale e dunque non interferiscono con il normale meccanismo di concentrazione urinaria o sulla capacità dell'ADH di stimolare una ritenzione idrica compensatoria a riduzione di volume effettivo.

L'iponatriemia è anche una condizione frequente nell'**insufficienza surrenalica**. Il cortisolo, infatti, è in grado di controllare la secrezione di ADH oltre che il riassorbimento di sodio e dunque in casi in cui è carente si verificherà una riduzione della eliminazione di acqua con conseguente iposodiemia. In realtà vanno ricordati nella patogenesi anche altri fattori aggiuntivi: deplezione di volume dovuta a diarrea e vomito e alterato riassorbimento di Na^+ conseguente a ipoadosteronismo.

Sintomatologia

La bassa osmolarità plasmatica determina un passaggio di acqua all'interno della cellula e questo *stato di iperidratazione cellulare*, soprattutto neuronale, è responsabile dei sintomi clinici: *agitazione, nausea, anoressia, disorientamento, letargia, crampi muscolari, coma*. Obiettivamente si osserva una depressione dei riflessi tendinei, ipotermia, convulsioni, respiro di Cheyne-Stokes. I sintomi si evidenziano maggiormente quando si ha una riduzione rapida della concentrazione plasmatica di sodio (iponatriemia acuta).

Diagnosi ed esami di laboratorio

Come in qualsiasi situazione clinica, l'anamnesi (presenza di vomito, diarrea, terapia diuretica, quantità di acqua assunta al giorno) e l'esame obiettivo (deplezione di volume) sono essenziali nell'inquadramento diagnostico. Il primo passo è escludere le condizioni che possono indurre pseudoiponatriemie (diabete, iperlipemia), in secondo luogo è utile misurare la osmolarità plasmatica e urinaria. Le iponatriemie vere si associano a bassa osmolarità plasmatica. La natriuria (<15 mEq/l) sarà bassa nei casi di deplezione di volume mentre sarà maggiore di 20 mEq nei casi di SIADH, insufficienza renale, nefropatie sodio-disperdenti. Nella maggior parte delle iponatriemie la osmolarità urinaria è maggiore di 100 mosmol/kg in quanto l'eliminazione di acqua è compromessa e dunque le urine avranno peso specifico elevato. L'iponatriemia può associarsi anche a disturbi dell'equilibrio acido-base che vanno considerati nel porre una diagnosi corretta. Per esempio la concomitante presenza di alcalosi metabolica e ipopotassiemia dovrebbe far pensare a terapia diuretica o vomito come possibile causa di iponatriemia.

Terapia

La terapia dell'iponatriemia prevede il *trattamento specifico della causa che l'ha determinata* (correzione della insufficienza surrenalica, sospensione di un farmaco che incrementa la sintesi di ADH) nonché la *restrizione idrica* e l'*uso di diuretici*. L'infusione di soluzioni saline ipertoniche va effettuata con cautela, in quanto una rapida ed eccessiva correzione della iponatriemia, può causare un danno neurologico e mielinolisi pontina.

IPONATRIEMIE

Definizione

Riduzione della concentrazione plasmatica del sodio (<135 mEq/l).

In base all'osmolarità plasmatica si distinguono 2 gruppi:

1. Iponatriemie con osmolarità plasmatica normale o aumentata;
2. Iponatriemie con osmolarità ridotta.

Eziopatogenesi

Iperlipidemia.

Iperproteinemia.

Iperglicemia.

Perdite gastroenteriche.

Sudorazioni profuse.

Malattia di Addison.

Terapia diuretica.

SIADH.

Mixedema.

Scompenso cardiocongestizio.

Cirrosi.

Sindrome nefrosica.

(segue)

(continua)

Sintomatologia

Agitazione, nausea, anoressia, disorientamento, letargia, crampi muscolari, depressione dei riflessi tendinei, ipotermia, convulsioni, respiro di Cheyne-Stokes.

Dati di laboratorio

Osmolarità plasmatica normale o ridotta.
Natriemia ridotta, tranne nella pseudoiponatriemia.
Volume extracellulare normale o ridotto.

Terapia

Restrizione idrica.
Correzione della causa scatenante se possibile.
Somministrazione di soluzioni saline ipertoniche.

IPERNATRIEMIE

Definizione

Si definisce ipernatriemia un *aumento della concentrazione plasmatica di sodio* ($\text{Na}^+ > 145 \text{ mEq/l}$) e poiché il sodio è il principale osmole extracellulare, l'ipernatriemia può essere considerata sinonimo di iperosmolarità.

Eziopatogenesi e fisiopatologia

Le *cause* più frequenti di ipernatriemia sono elencate nella tabella 5.7. Essa può essere determinata da una relativa carenza di acqua o da un eccesso di sodio. La prima condizione comprende a sua volta due differenti situazioni patogenetiche:

- 1 *scarso apporto d'acqua libera* (alterazioni della coscienza e ridotto senso della sete per lesioni ipotalamiche);
- 2 *perdita d'acqua libera* (perdite cutanee, respiratorie, gastroenteriche e renali). Tra le ipernatriemie da eccesso di sodio devono essere ricordate quelle da causa endocrina (malattia di Cushing, iperaldosteronismo primario) e da aumentata assunzione di sale (orale e parenterale).

Occorre considerare che la risposta fisiologica a un incremento di osmolarità plasmatica è l'aumentata secrezione di ADH e dello stimolo della sete per stimolazione dei recettori ipotalamici. Tale meccanismo è così efficace e strettamente regolato da mantenere l'osmolarità plasmatica in un ambito di variabilità pari all'1-2%; ne consegue che un'ipernatriemia, dovuta a perdite di liquidi, si può realizzare solo in pazienti ipodipsici, con alterato senso della sete (lesioni ipotalamiche o decadimento delle funzioni psichiche) o in bambini con normale senso della sete ma non ancora in grado di assumere autonomamente acqua.

Una patologia che spesso viene annoverata classicamente tra le cause di ipersodiemia è il diabete insipido. Esso è caratterizzato dalla compromissione della secrezione ipotalamica di ADH (*diabete insipido centrale, CDI*) oppure da una alterata risposta periferica all'ADH (*diabete insipido renale, NDI*). IL CDI può essere idiopatico oppure secondario a trauma, a encefalopatia ipossico-ischemica, a neoplasia e a tutte le patologie cerebrali neoplastiche, infiammatorie che possono interferire con la sintesi e secrezione di ADH. Il NDI può essere determinato da diverse cause che inducono:

1. una ridotta formazione di AMP ciclico o un suo ridotto effetto (ipercalcemia, ipopotassiemia, litio e altri farmaci);

Tabella 5.7 Cause di ipernatriemia

I. Da carenza di acqua

- A. Scarso apporto di acqua libera
 - 1. Alterazioni della coscienza
 - a) Decorso postoperatorio
 - b) Stato comatoso
 - 2. Ridotto senso della sete per lesioni ipotalamiche
 - a) Infettive
 - b) Tumoriali
 - c) Radiazioni
 - d) Convulsioni
- B. Perdite di acqua libera
 - 1. Perdite tegumentali
 - a) Sudorazioni profuse
 - b) Ustioni
 - c) Eruzioni cutanee estese
 - 2. Perdite respiratorie
 - a) Iperpiressia
 - b) Tachipnea
 - c) Ventilazione artificiale
 - 3. Perdite gastroenteriche
 - a) Vomito e aspirazioni
 - b) Diarrea (secreto osmotica)
 - c) Clisteri ipertonici
 - d) Dialisi peritoneale
 - 4. Perdite renali

II. Da eccesso di sodio

- A. Endocrino
 - 1. Malattia di Cushing
 - 2. Iperaldosteronismo primario
- B. Aumentato apporto di sale
 - 1. Orale
 - a) Emetici ipertonici
 - b) Acqua di mare
 - 2. Parenterale
 - a) Infusioni di bicarbonato

- 2. una interferenza con il meccanismo di controcorrente (diuresi osmotica, diuretici dell'ansa, ipercalcemia, ipopotassiemia, insufficienza renale acuta e cronica);
- 3. un aumentato catabolismo periferico dell'ADH (gravidanza).

Sia nel CDI sia nel NDI il riassorbimento renale di acqua a livello dei dotti collettori è compromesso e dunque si formano urine molto diluite con comparsa di polidipsia, poliuria e ipernatriemia.

Sintomatologia

Le manifestazioni cliniche dell'ipernatriemia sono principalmente neurologiche e vanno dalla *sonnolenza*, *debolezza*, *irritabilità* fino, nei casi più gravi, agli *spasmi*, *convulsioni* e *coma*. Tali sintomi sono legati alla disidratazione dei neuroni, dovuta alla fuoriuscita di acqua dalle cellule cerebrali, provocata dalla iperosmolarità del comparto extracellulare. Oltre ai segni neurologici, possono comparire specifici sintomi e segni di espansione o contrazione del volume extracellulare.

Diagnosi ed esami di laboratorio

Oltre alla ovvia valutazione anamnestica e obiettiva del paziente, va valutata l'*osmolarità urinaria* che risulta inferiore a 300 mosmol/kg se esiste deficit parziale o totale di ADH come nel caso di CDI e di NDI o in caso di diuresi osmotica. Nelle ipernatriemie da perdite d'acqua insensibili (cute e apparato respiratorio), nella ipodipsia primaria e in corso di sovraccarico di Na^+ l'osmolarità urinaria è maggiore di 800 mosmol/kg, segno di una normale azione dell'ADH.

Terapia

Nell'ipernatriemia da perdita o da carente apporto di acqua libera la terapia consiste nel *ripristinare con soluzioni isotoniche un volume plasmatico efficace al fine di mantenere la perfusione tissutale*. Soluzioni più diluite per correggere l'ipernatriemia (soluzione salina allo 0,45%) possono

essere utilizzate nel momento in cui la perfusione tissutale diventa adeguata; tuttavia è importante correggere tali disturbi molto lentamente per evitare di incorrere in convulsioni, edema cerebrale e nei casi più gravi coma. Per ridurre questi rischi è necessario che la riduzione della natriemia avvenga molto gradatamente (0.5 mEq/h), tenuto anche conto che nella maggior parte dei casi le ipernatriemie si manifestano in soggetti anziani e quindi con neuroni più vulnerabili alle variazioni di osmolarità.

La terapia del CDI consiste nel *somministrare l'ADH sottoforma di soluzione acquosa, spray nasale, iniezione intramuscolare*. L'aggiunta di una moderata restrizione dietetica nell'assunzione di proteine e di NaCl diminuisce la velocità di escrezione dei soluti con conseguente diminuzione del volume urinario. Anche l'utilizzo di *un diuretico tiazidico* può paradossalmente essere molto efficace nel ridurre il volume urinario in quanto, determinando una deplezione di volume efficace, può permettere una riduzione della diuresi giornaliera di una quota maggiore del 50%. Altri farmaci potenziano l'effetto dell'ADH (clorpropamide, carbamazepina) o stimolano (clorofibrato) la sua secrezione. Anche nel caso del NDI l'utilizzo del diuretico tiazidico in associazione a dieta iposodica, ipoproteica è efficace. L'amiloride, un diuretico risparmiatore di K^+ , è utile nel caso di intossicazione da litio in quanto ne blocca l'ingresso nelle cellule tubulari interferendo con la funzionalità dei canali del sodio sulla superficie luminale dei dotti collettori. Utile l'uso dei FANS che, bloccando la sintesi renale delle prostaglandine, aumentano la capacità di concentrare le urine.

IPERNATRIEMIA

Definizione

Aumento della concentrazione plasmatica di sodio (>145 mEq/l).

Eziopatogenesi

Ridotto senso della sete per lesioni ipotalamiche.
Alterazioni della coscienza.
Perdite cutanee, respiratorie, gastroenteriche, renali.
Malattia di Cushing.
Iperaldosteronismo primario.

Sintomatologia

Sete, secchezza delle fauci, ipotonia dei globi oculari, irrequietezza, irritabilità, letargia, crampi muscolari, iperreflessia, coma postconvulsivo, morte.

Dati di laboratorio

Aumento dell'osmolarità plasmatica.
Aumento della concentrazione plasmatica di sodio.
Volume plasmatico efficace ridotto, normale o aumentato.

Terapia

Soluzioni isotoniche e ipotoniche, restrizione dell'apporto salino, diuretici.

IPOPOTASSIEMIE

Definizione

Si definisce ipopotassiemia la *diminuzione della concentrazione plasmatica di potassio* ($<3,5$ mEq/l).

Omeostasi del potassio

Il contenuto totale medio di potassio è pari a 3500-4000 mEq/l (50 mEq/kg). Il 98% del potassio totale è localizzato all'interno delle cellule (la concentrazione intracellulare è di circa 150 mEq/l); i liquidi extracellulari (compreso il plasma) contengono circa 3-5 mEq/l di potassio. Una tipica dieta

giornaliera contiene circa 60-100 mEq/l di potassio, di cui il 10% viene escreto con le feci e la sudorazione e la parte rimanente dal rene. Un rene normale può eliminare fino a 6-10 mEq/kg/die di potassio. Il K^+ svolge numerose funzioni cellulari: è implicato nei processi di trasmissione neuromuscolare e nel mantenimento del potenziale di membrana a riposo e nella induzione dei potenziali d'azione neuronale e muscolare. La concentrazione extracellulare di potassio viene mantenuta entro valori di 3-5 mEq/l ed è strettamente regolata in quanto aumenti della potassiemia sono pericolosi e possono essere fatali. La distribuzione di K^+ tra i liquidi extracellulari e le cellule dipende dall'attività della pompa Na^+-K^+ ATPasi la cui azione viene aumentata dall'**azione dell'insulina e delle catecolamine** che, dunque, incrementano l'influsso di K^+ all'interno delle cellule. La quantità di potassio eliminata giornalmente con le feci e sudore è trascurabile, mentre la principale via di eliminazione del potassio derivato dalla dieta è rappresentato dalle urine. Il potassio viene secreto nel nefrone distale dalle cellule principali del dotto collettore e la sua eliminazione è in funzione della potassiemia e dell'aldosterone, un ormone mineralcorticoide potassurico. **L'aldosterone incrementa l'escrezione di potassio** mediante tre meccanismi principali:

1. aumenta la densità luminale dei canali di potassio nelle cellule del dotto collettore;
2. stimolando il riassorbimento di Na^+ , incrementa la negatività luminale;
3. incrementa l'attività della pompa Na^+-K^+ aumentando la concentrazione cellulare di potassio nelle cellule tubulari del dotto collettore corticale.

Gli stimoli alla secrezione surrenalica di aldosterone sono: l'incremento della potassiemia e l'attivazione del sistema renina-angiotensina.

Eziopatogenesi e fisiopatologia

La tabella 5.8 riassume le principali **cause** di ipopotassiemia.

La deplezione da scarso apporto dietetico è rara nella pratica clinica, potendosi osservare soltanto in casi di inveterata anoressia nervosa, in quanto il potassio è ubiquitario nella dieta (carne, frutta, verdura); molto più frequentemente il decremento del patrimonio di potassio è determinato da eccessive perdite dell'elettrolita per via gastroenterica con il **vomito**, l'**aspirazione nasogastrica** e soprattutto con la **diarrea**; inoltre, si può osservare nelle gastroenteriti infantili, nella colite ulcerosa, nella steatorrea, in seguito ad **abuso di purganti e lassativi**; anche l'**uso indiscriminato di resine a scambio ionico** può essere causa di deplezione potassica.

Tabella 5.8 Cause di ipopotassiemia

In presenza di deficit di potassio

- Scarso apporto dietetico
- Perdite gastrointestinali
 - Vomito protratto
 - Diarrea (abuso di lassativi)
- Perdite urinarie
 - Iperaldosteronismo primitivo e secondario
 - Sindrome di Bartter
 - Sindrome di Cushing
 - Abuso di liquirizia
 - Acidosi tubulare renale
 - Ipertensione maligna e renovascolare
 - Tumori renina-secrenti (adenocarcinoma renale, tumore di Wilms)
 - Diuresi osmotica
 - Terapia diuretica

In assenza di deficit di potassio

- Alcalosi respiratoria degli atleti
- Eccesso di insulina
- Proliferazione cellulare
- Agonisti β -adrenergici

Pseudoipopotassiemia

- Leucocitosi

Vi sono diverse situazioni cliniche in cui si può registrare una ipopotassiemia, molto spesso transitoria, legata all'ingresso di K^+ nelle cellule. In corso di **alcalosi metabolica** l'ipopotassiemia può essere parte integrante del processo patogenetico o può essere associata ed è essenziale anche nel mantenerla. Per questioni di elettronegatività una diminuzione della concentrazione idrogenionica spinge il potassio a entrare nelle cellule e agli H^+ di fuoriuscire. Per ogni incremento del pH extracellulare pari a 0.1 unità la potassiemia si riduce di 0.4 mEq/l. Come visto in precedenza sia l'insulina sia un aumento delle catecolamine inducono ingresso di potassio nelle cellule; quindi in pazienti diabetici scompensati trattati con dosi massicce di **insulina** o in tutte quelle situazioni fisiologiche (stress) o patologiche (ischemia coronarica) che si accompagnano a **incrementata attività adrenergica**, si potrà verificare una ipopotassiemia.

L'eccessiva escrezione con le urine è comunque la causa più importante di deplezione potassica; un semplice elenco delle condizioni patologiche sottolinea immediatamente la discreta frequenza con cui tali patologie ricorrono nella pratica clinica: **abuso di diuretici, alcalosi metabolica o respiratoria, sindrome di Cushing, iperaldosteronismo primitivo e secondario** (cirrosi epatica, insufficienza cardiaca congestizia, fase poliurica dell'insufficienza renale acuta).

Nella pratica clinica è di riscontro comune una ipopotassiemia in corso di terapia con **diuretici dell'ansa o tiazidici**; i meccanismi attraverso cui si instaura sono: la deplezione di volume con iperaldosteronismo secondario e il maggiore flusso di elettroliti e acqua nel nefrone distale per inibizione del loro riassorbimento nei segmenti tubulari prossimali.

L'ipopotassiemia si manifesta in corso di **eccesso di secrezione di ormoni mineralcorticoidi** (iperaldosteronismo primitivo o secondario a stenosi dell'arteria renale, sindrome nefrosica, cirrosi o scompenso cardiaco) o di **ingestione di sostanze ad attività mineralcorticoide** (liquirizia). Anche un **eccesso di glucocorticoidi** (sindrome di Cushing) induce ipopotassiemia in quanto il cortisolo possiede anche attività mineralcorticoide.

Infine, una **pseudoipopotassiemia** può essere osservata in campioni ematici contenenti più di 10^5 /ml globuli bianchi, in particolare se il campione è conservato per qualche ora a temperatura ambiente. In questi casi la pseudoipopotassiemia è dovuta alla captazione di potassio da parte dei leucociti.

Sintomatologia

L'astenia muscolare è il sintomo più frequente e più precoce nella deplezione potassica. Essa può essere accompagnata da un corteo di altri **sintomi neuromuscolari e psichici** quali iperreflessia, crampi, parestesie, paralisi, malessere, apatia, torpore. La paresi della muscolatura liscia si manifesta spesso con meteorismo, stipsi e ostinata ritenzione urinaria per atonia degli ureteri e della vescica. I **disordini dell'apparato cardiocircolatorio** rappresentano uno degli aspetti più frequenti di deplezione potassica; essi sono la tachicardia, l'ipotensione e le aritmie (extrasistoli e flutter) sino all'arresto cardiaco. Inoltre, nella deplezione potassica si rinvergono frequentemente **disordini dell'equilibrio acido-base** dovuti agli scambi H^+/K^+ a livello cellulare e all'incapacità del rene di eliminare urine alcaline; infatti, nelle ipopotassiemie sono frequenti disordini della funzione tubulare renale quali la poliuria a basso peso specifico, la ridotta escrezione di Na^+ e la mancata acidificazione urinaria.

Diagnosi e dati di laboratorio

La causa di ipopotassiemia si identifica attraverso l'anamnesi e l'esame obiettivo. Se il paziente sta effettuando una terapia farmacologica, bisogna indagare sull'**uso di diuretici**, sul **dosaggio, moda-**

lità di assunzione e posologia. Il riscontro obiettivo di segni di decadimento generale o malnutrizione fa pensare a uno scarso apporto dietetico; la presenza di ipertensione, obesità centrale, "facies lunare" indirizzano verso un eccesso di mineralcorticoidi. Una elevata attività reninica indirizza il sospetto diagnostico verso una ipertensione nefrovascolare da stenosi dell'arteria renale. Poiché alcune condizioni di ipopotassiemia si associano ad alterazioni dell'equilibrio acido-base, l'emogas sarà un valido ausilio diagnostico. Il riscontro di **alcalosi metabolica** indirizza la diagnosi verso l'uso di diuretici, vomito o eccesso di mineralcorticoidi; mentre un'**acidosi metabolica** e ipopotassiemia, ben di più raro riscontro, dovrebbero far pensare a forme di acidosi tubulare renale o nefropatie sodio-disperdenti.

Terapia

La terapia, come per tutti gli squilibri idroelettrolitici, è sintomatica e prevede il trattamento della causa. Le **sindromi da deplezione di K^+ che si accompagnano ad alcalosi** (per es. l'iperaldosteronismo primitivo e secondario) richiedono l'impiego di sali inorganici di K^+ (soprattutto cloruro). Nei **casi di deplezione di K^+ associata ad acidosi metabolica** (per es. l'acidosi tubulare renale, talune nefropatie) è preferibile utilizzare i sali organici di K^+ (citrato, gluconato, aspartato). In genere non va superata la dose di 60 mEq/die. L'uso dei sali di K^+ per via endovenosa deve essere limitato ai pazienti con grave deplezione dell'elettrolita e nei casi in cui sia inefficace la somministrazione per via orale (malassorbimento). In caso di somministrazione protratta vanno quotidianamente controllati la concentrazione plasmatica, l'equilibrio acido-base e l'elettrocardiogramma. Il sale di potassio più comunemente utilizzato in clinica è il **KCl** sia in preparazioni per uso orale che endovenoso. Il vantaggio dell'uso di questo sale è legato al fatto che spesso all'ipopotassiemia si associa una alcalosi metabolica per la cui insorgenza e mantenimento la deplezione del Cl^- gioca un ruolo fondamentale; di conseguenza la somministrazione di cloruro diventa essenziale sia per la correzione dell'alcalosi che della ipopotassiemia.

IPOPOTASSIEMIA

Definizione

Diminuzione della concentrazione plasmatica di potassio ($<3,5$ mEq/l).

Eziopatogenesi

Scarso apporto dietetico.
Perdite gastrointestinali o urinarie.
Alcalosi metabolica/respiratoria.
Pseudoipopotassiemia.

Sintomatologia

Tachicardia, ipotensione, aritmie, arresto cardiaco, iperreflessia, crampi, parestesie, paralisi, torpore, stipsi, ritenzione urinaria.

Terapia

Dieta.
Sali inorganici e organici di potassio.

IPERPOTASSIEMIE

Definizione

Si definisce iperpotassiemia un'**aumentata concentrazione plasmatica di potassio** ($>5,5$ mEq/l).

Eziopatogenesi

Si possono identificare *quattro situazioni patologiche* (Tab. 5.9) in grado di causare iperpotassiemia:

1. aumentato apporto esogeno ed endogeno;
2. ridistribuzione extracellulare;
3. ridotta escrezione renale;
4. pseudoiperpotassiemia.

L'*aumentata assunzione orale di potassio* determinerà una iperpotassiemia transitoria poiché in soggetti sani un concomitante incremento della potassiuria, riporterà i livelli plasmatici di potassio nella norma. Sono state segnalate iperpotassiemie in neonati (ridotto volume di distribuzione) dopo somministrazione di penicillina potassica endovena in bolo. Dopo trasfusione la potassiemia può aumentare sostanzialmente, tuttavia, il rischio di sovraccarico può essere ridotto utilizzando concentrati eritrocitari.

La *ridistribuzione cellulare* e, più in particolare, il passaggio transcellulare al di fuori delle cellule del K è causa relativamente comune in corso di acidosi metabolica, chetoacidosi diabetica, diabete scompensato da deficit insulinico e blocco β -adrenergico.

L'aumento della concentrazione relativa di potassio dovuto al suo passaggio al di fuori delle cellule dopo che il campione di sangue è stato raccolto, definisce una condizione di *pseudoiperpotassiemia* (presenza di laccio emostatico al momento del prelievo venoso, emolisi, leucocitosi/piastrinosi).

Lasciando ai trattati specialistici di endocrinologia la trattazione dell'insufficienza surrenalica (ipoaldosteronismo), una delle cause più frequenti e comuni di iperpotassiemia è l'*insufficienza renale sia acuta sia cronica*. Il bilancio del K viene mantenuto in corso di insufficienza renale cronica da un aumento dell'escrezione compensatoria per ogni nefrone funzionante; tuttavia, quando il flusso urinario cala e compare oliguria, la capacità di eliminare K^+ derivato dalla dieta si riduce drasticamente e gran parte della quota assunta viene trattenuta dall'organismo.

Sintomatologia

Lo ione potassio è essenziale per il mantenimento di un adeguato potenziale di membrana a riposo (-70 mV). Questo potenziale rappresenta il substrato elettrochimico fondamentale per la comparsa del potenziale d'azione, essenziale per la conduzione nervosa e neuromuscolare. È evidente che un alterato potenziale di membrana si ripercuoterà fondamentalmente a livello del sistema nervoso centrale e periferico e sul sistema muscolare (muscolo striato e miocardio). Infatti, i sintomi dell'iperpotassiemia sono rappresentati da *astenia muscolare, bradicardia, aritmie, ipertensione, arre-*

Tabella 5.9 Cause di iperpotassiemia

I. Aumentato apporto

- A. Endogeno
 - Emolisi
 - Rabdomiolisi
- B. Esogeno
 - Sostituti del cloruro di sodio
 - Penicillina potassica
 - Trasfusioni

II. Ridistribuzione extracellulare

- Acidosi metabolica
- Deficit di insulina
- Catabolismo cellulare
- Blocco β -adrenergico

III. Ridotta escrezione renale

- Insufficienza renale acuta o cronica
- Diuretici risparmiatori di potassio
- Malattia di Addison
- ACE-inibitori

IV. Pseudoiperpotassiemia

- Laccio emostatico
- Emolisi del campione
- Leucocitosi o piastrinosi

sto cardiaco, parestesie, deficit della sensibilità profonda, paralisi flaccide, disartria, disfagia. Questi sintomi sono spesso accompagnati da disturbi gastroenterici quali *nausea, vomito, dolore addominale e ileo paralitico.*

Diagnosi ed esami di laboratorio e strumentali

La valutazione del paziente iperpotassiemico comprende una attenta *anamnesi* (abitudini alimentari, uso di diuretici risparmiatori di K^+ , pregresse patologie renali o diabete mellito); un *esame obiettivo* (ricerca dei segni di astenia muscolare o di deplezione di volume); un elettrocardiogramma; un *emogasanalisi* (acidosi metabolica in corso di insufficienza renale cronica); valutazione degli *indici di funzionalità renale* ed *elettroliti plasmatici* (iperpotassiemia in corso di insufficienza renale cronica).

La misurazione degli elettroliti plasmatici riveste particolare valore soprattutto nel paziente nefropatico in quanto l'insufficienza renale cronica si accompagna ad acidosi metabolica (per difetto di escrezione di ammonio e acidità titolabile), a ipocalcemia (per deficit di vitamina D e iperfosforemia), a iponatriemia (per ritenzione di liquidi) che potenziano la tossicità cardiaca dell'iperpotassiemia.

I disturbi della conduzione cardiaca possono generare *fibrillazione ventricolare e arresto cardiaco* e dunque l'ECG è parte essenziale nella diagnosi di iperpotassiemia. L'indagine elettrocardiografica risulta dirimente in quanto per valori di potassiemia compresi tra 5,5 e 6,6 compare un'onda T elevata e appuntita (a tenda da campo) e un accorciamento dell'intervallo QT che sono espressione di una ripolarizzazione rapida, per valori tra 6,6 e 6,9 all'onda T si associa un allargamento del complesso QRS e, infine, per valori di potassiemia tra 7 e 7,9 si manifestano gravi disordini della conduzione sino a uno slargamento del complesso QRS tale da non renderlo più distinguibile dall'onda T. *L'ECG ha dunque valore diagnostico e di monitoraggio terapeutico-prognostico* grazie a una approssimativa relazione tra livelli di potassiemia e modificazioni elettrocardiografiche.

Terapia

La terapia delle gravi iperpotassiemie ($>6,6$ mEq/l) deve essere effettuata con urgenza perché possono essere mortali. I *metodi più rapidi* per abbassare la potassiemia sono:

1. infusione e.v. di *calcio gluconato*, che antagonizza gli effetti cardiaci e neuromuscolari dell'iperpotassiemia. Tale trattamento è controindicato nei pazienti sottoposti a terapia digitalica;
2. infusione e.v. di *bicarbonato di Na* che, aumentando il pH, induce un passaggio di ioni potassio nelle cellule;
3. infusione e.v. di *glucosio e insulina*, che determina uno scambio dello ione potassio extracellulare con lo ione idrogeno intracellulare;
4. uso di *resine a scambio ionico* (sodio polistirene sulfonato) e, in soggetti con funzione renale compromessa, trattamento dialitico.

L'iperpotassiemia è una emergenza nefrologica e, dunque, il suo trattamento deve essere ben conosciuto dagli specialisti e non.

Un incremento della potassiemia riduce il valore del potenziale di riposo delle membrane cellulari rendendole più facilmente eccitabili e questo mette in pericolo soprattutto il miocardio che, dunque, diviene pericolosamente esposto a fibrillazioni ventricolari. L'eccitabilità di membrana varia in maniera inversamente proporzionale alla calcemia, dunque la somministrazione di Ca^{++} , abbassando il potenziale di soglia, protegge il miocardio da una depolarizzazione precoce. L'effetto protettivo del calcio inizia entro pochi minuti dalla somministrazione ma è relativamente breve (indicato quindi per contrastare la tossicità cardiaca immediata-

mente). Il protocollo classico prevede la *somministrazione di una fiala (10 ml) di Ca^{++} gluconato in soluzioni prive di HCO_3^-* per evitare la precipitazione sottoforma di CaCO_3 .

L'insulina determina internalizzazione del K^+ nelle cellule e dunque spesso *si somministrano soluzioni glucosate con l'aggiunta di una unità di insulina pronta ogni 3-5 grammi di glucosio infuso*.

Poiché l'acidosi metabolica, che incorre frequentemente in corso di insufficienza renale cronica, determina un rilascio di potassio dalle cellule, infondendo HCO_3^- (innalzando il pH extracellulare) si ridurrà la potassiemia. In genere si infondono **45 mEq di NaHCO_3 in soluzione**.

I diuretici dell'ansa e i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di K^+ , tuttavia non sono molto usati nell'iperpotassiemia acuta da insufficienza renale oligurica, in quanto spesso la funzionalità renale in questi pazienti è notevolmente compromessa e, dunque, non rispondono al diuretico con un significativo aumento della potassiuria. I diuretici, invece, sono utili nelle iperpotassiemie croniche.

La rimozione del K può essere ottenuta mediante la *somministrazione di Na polistirene sulfonato*, una resina a scambio ionico che chela il potassio nel lume intestinale scambiandolo con il sodio. Ogni grammo di resina può legare fino a 1 mEq di K e si somministra disciolta in soluzione acquosa. La resina può essere somministrata per via rettale, mediante clistere, nei pazienti incapaci di ingerire liquidi o che presentano maggiori effetti collaterali (nausea, stipsi). La resina andrebbe usata con cautela nei casi di sovraccarico di sodio e volume e in particolare nei pazienti oligurici con preesistente sovraccarico di volume.

Quando le misure precedentemente illustrate si dimostrano inefficaci e nei casi di grave iperpotassiemia in pazienti affetti da grave insufficienza renale, ipercatabolici e oligurici, il ricorso all'**emodialisi** è spesso l'unico presidio capace di salvare la vita del paziente.

IPERPOTASSIEMIA

Definizione

Aumento della concentrazione plasmatica di potassio ($> 5,5$ mEq/l).

Eziopatogenesi

Aumentato apporto esogeno di potassio.
Ridistribuzione extracellulare.
Ridotta escrezione renale.
Pseudoperpotassiemia.

Sintomatologia

Bradycardia, aritmie, ipertensione, arresto cardiaco, alterazioni della sensibilità superficiale e profonda, paralisi flaccide, nausea, vomito, ileo paralitico.

Terapia

Gluconato di calcio.
Bicarbonato di sodio.
Glucosio e insulina.
Resine a scambio ionico.

ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

L. Gesualdo, P. Cirillo

OMEOSTASI ACIDO-BASE

Definizioni

Da un punto di vista chimico si definisce **acido** un composto che in soluzione acquosa rilascia idrogenioni (H^+), riducendone il pH; al contrario, è definita **base** quella sostanza che in soluzione acquosa cede ioni idrossido (OH^-), elevandone il pH. Il grado di dissociazione degli acidi (e delle basi) è determinato dalla legge d'azione di massa:

$$[H^+ \times A^-]/AH = K_A$$

dove K_A è definita costante di dissociazione del composto e determina la “forza” di un acido o di una base. Quanto più alta è la K_A tanto più “forte” è l'acido. Più comunemente si usa la pK_A che è uguale al logaritmo negativo della K_A .

Un sistema **tampone** è una miscela di un acido debole con il rispettivo sale di una base forte e la sua caratteristica è quella di opporsi a variazioni di pH a seguito dell'aggiunta o della perdita di protoni provenienti da una fonte esterna. Il potere tampone di una soluzione dipende dalla relazione tra il pK del tampone e il pH della soluzione e dalla quantità di tampone disponibile. Utilizzando l'equazione di Henderson-Hasselbalch, deriva che il pK è il valore di pH in corrispondenza del quale un determinato tampone per metà è nella forma dissociata e per l'altra metà è nella forma indissociata, condizione ideale per rispondere prontamente a variazione di pH; ne deriva che il **massimo potere tampone** si ottiene quando il pH della soluzione sarà uguale al pK del tampone stesso.

$$pH = pK_A + \log \frac{\text{Base}}{\text{Acido}}$$

In qualsiasi sistema biologico le variazioni di pH possono determinare seri danni al metabolismo cellulare per cui le concentrazioni di basi e di acidi devono essere strettamente controllate affinché il sistema resti in equilibrio. Occorre ricordare che lievi spostamenti della concentrazione idrogenionica dal valore normale possono avere effetti devastanti sull'attività degli enzimi cellulari e, conseguentemente, sulle normali funzioni cellulari. I margini entro cui la concentrazione extracellulare di ioni H^+ è compatibile con la vita sono relativamente ristretti, da 16 a 160 nanomol/l (pH tra 7,8 e 6,8). Perciò la regolazione della concentrazione degli H^+ è uno degli aspetti più importanti dell'**omeostasi**. Il corretto equilibrio acido-base è assicurato dal normale funzionamento di diversi sistemi tampone e viene mantenuto da una corretta regolazione della concentrazione di ioni idrogeno nei liquidi corporei. In condizioni normali (pH = 7,4), la concentrazione extracellulare di H^+ è di circa 40 nmol/l. Nel corso di varie patologie, l'alterazione dei normali meccanismi omeostatici determina l'insorgenza di gravi disturbi dell'equilibrio acido-base quali **l'acidosi e l'alcalosi**.

È utile sottolineare che i suffissi “osi” ed “emia”, come nel caso di acidosi/acidemia, sono spesso interscambiati impropriamente in quanto il primo (-osi) si riferisce a un processo patologico, mentre il secondo (-emia) indica la concentrazione plasmatica di una sostanza, nel caso specifico gli H^+ . Quindi, un **basso pH** corrisponde a un’alta concentrazione di ioni idrogeno o **acidemia** e un **alto pH**, al contrario, corrisponde a una bassa concentrazione di ioni idrogeno o **alcalemia**. I processi morbosi che inducono un aumento o una diminuzione patologica della concentrazione di H^+ sono definiti rispettivamente **acidosi** e **alcalosi**. Nella maggior parte dei casi, un processo di acidosi induce acidemia e un processo di alcalosi provoca alcalemia. Tuttavia ciò non è sempre vero; infatti, nei pazienti con disturbi misti dell’equilibrio acido-base il pH finale dipende dal bilancio dei diversi disturbi presenti. Vi può essere, per esempio, acidosi senza apparente aumento della acidemia ovvero a pH normale (“acidosi compensata”) se, per esempio, il rene elimina efficientemente l’insulto acido.

Normalmente gli acidi prodotti dai processi metabolici vengono distinti in acidi **volatili e fissi**. Il primo è l’acido carbonico che viene deidratato a CO_2 che, essendo un gas, viene eliminato tramite la respirazione, mentre la seconda categoria è rappresentata dagli acidi che devono essere necessariamente eliminati con le urine (acido solforico, fosforico ecc.).

Fisiologia dell’equilibrio acido-base

L’insieme dei processi metabolici e catabolici, che l’organismo deve mettere in atto per mantenersi in vita, comporta un consumo sia di basi sia di idrogenioni il cui bilancio finale è una **produzione acida netta**. Una normale dieta determina giornalmente la formazione di 15000 mmol di CO_2 (**acido volatile**) e di 0,8-1,0 mEq/kg di ioni idrogeno sotto forma di **acidi non metabolizzabili a CO_2** . La CO_2 è prodotta dal metabolismo dei carboidrati e dei grassi. A differenza del sodio o di altri elettroliti (K^+ , Cl^- ecc.), che vengono introdotti come tali nei liquidi corporei attraverso l’alimentazione, gli ioni idrogeno si formano per via endogena a partire principalmente dalle proteine che, scisse nel corso dei normali processi metabolici, danno origine a una certa quantità di acidi non carbonici (non metabolizzabili a CO_2). L’ossidazione dei gruppi sulfidrilici ($-SH$) della cistina e della metionina con formazione di acido solforico (H_2SO_4) e l’idrolisi dei fosfoesteri in $R-OH$ e acido fosforico (H_3PO_4) sono i principali meccanismi di produzione di acidi non carbonici e, conseguentemente, di idrogenioni da parte dell’organismo.

Il carico acido endogeno (prodotto dal metabolismo cellulare) ed esogeno (derivante dalle sostanze ingerite con la dieta) comprende 4 diversi tipi di acidi:

1. acido carbonico;
2. acidi organici metabolizzabili a CO_2 e H_2O ;
3. acidi organici non ulteriormente metabolizzabili;
4. acidi inorganici.

L’acido carbonico è il prodotto terminale della ossidazione metabolica completa dei carboidrati e dei grassi e si forma per idratazione della CO_2 che viene prontamente eliminata con la respirazione e, di conseguenza, in condizioni di normale efficienza polmonare l’eccesso di CO_2 prodotta dal metabolismo terminale viene prontamente “clearato”.

Esempi di acidi organici ulteriormente metabolizzabili sono i prodotti della ossidazione incompleta degli zuccheri e dei grassi, rispettivamente l’acido lattico e i corpi chetonici (acido acetico e butirrico). Il primo viene trasportato al fegato e qui completamente ossidato; questo processo è neutro da un punto di vista acido-base in condizioni di normofunzione epatica e di normale clearance renale. Il rene è responsabile del 16% della clearance dell’acido lattico totale prodotto eliminandolo con le urine, ossidandolo a CO_2 e H_2O o utilizzandolo per la neosintesi di glucosio (gluconeogenesi). Anche l’ossidazione dei corpi chetonici in condizioni normali (presenza di insulina e normofunzione renale) è neutra, ma in certe condizioni (diabete, alcolismo) la loro produzione supera le capacità di clearance metabolica e renale instaurandosi un quadro di chetoacidosi.

Alla categoria degli acidi organici non metabolizzabili appartengono i prodotti finali del metabolismo delle nucleoproteine e della creatina. La degradazione dei nucleotidi piridinici comporta la formazione di acido urico che, non essendo ulteriormente metabolizzabile da parte dell'uomo, deficitario dell'enzima uricasi, in allantoina e CO_2 , viene escreto con le urine. La creatinina si forma per disidratazione spontanea della creatina-fosfato presente principalmente nella muscolatura e nel cervello come forma di deposito energetico e viene eliminata per via renale.

Gli acidi inorganici (acido solforico, cloridrico, fosforico) derivano dal metabolismo di alcuni amminoacidi (solforati) e fosfoproteine ed essendo acidi forti si trovano totalmente dissociati nei liquidi biologici (pH 7,4) e, quindi, rappresentano un carico acido da tamponare e, non essendo ulteriormente metabolizzabili, i rispettivi anioni (solfato, fosfato e cloruro) verranno poi eliminati con le urine.

Tra i processi acidificanti vanno considerate anche le perdite intestinali e renali di basi che corrispondono a un guadagno acido. I processi alcalinizzanti comprendono il carico alimentare di basi, e l'escrezione di acidi sia per via renale che intestinale.

Integrazione funzionale dei diversi sistemi tampone nel mantenimento dell'omeostasi acido-base

In condizioni normali, per la presenza di meccanismi di difesa, la concentrazione plasmatica di H^+ varia lievemente rispetto al valore di 40 nanomol/l. Per cui di fronte a un carico acido l'organismo utilizza misure rapide atte a ridurre il più possibile l'effetto acuto e, in aggiunta, attiva meccanismi adattativi più lenti per far fronte alle mutate esigenze di clearance delle valenze acide. La prima funzione è svolta dai sistemi tampone, la seconda dal rene.

I sistemi tampone presenti nell'organismo si possono classificare in base alla loro sede e si distinguono in *tamponi extracellulari, intracellulari e ossei*.

Tra i tamponi extracellulari si ricordi il sistema $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$, le proteine plasmatiche e tissutali come l'emoglobina e il sistema fosfato difasico/monobasico $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$.

La cellula rappresenta un "reservoir" temporaneo di un carico di valenze acide, essenziale per il ripristino dei tamponi extracellulari mettendo in essere meccanismi di tamponamento intrinseci (proteine intracellulari, organuli, acidi-basi deboli) e sfruttando il sistema $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$. Tenendo conto che la CO_2 è solubile e può diffondere liberamente attraverso le membrane biologiche e considerando che tramite specifici carriers di membrana la cellula può espellere al suo esterno un carico acido, la cellula stessa può nel suo insieme essere assimilata a un sistema tampone aperto. Le cellule coinvolte in prima linea sono soprattutto i globuli rossi e le cellule muscolari.

Infine, il tessuto osseo, grazie sia alla capacità di scambio H^+/Na^+ e H^+/K^+ sia alla possibilità di dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite della matrice ossea con rilascio di composti dotati di potere tampone (CaCO_3 e CaHPO_4), è in grado di tamponare eventuali carichi di acidi. Nell'acidosi cronica la persistenza dello stimolo acido può indurre l'attivazione degli osteoclasti determinando un riassorbimento attivo (cellulo-mediato) della matrice ossea.

Nel liquido extracellulare il sistema $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ è il tampone più importante e più efficace grazie alla sua concentrazione relativamente elevata e alla possibilità di regolazione della P_{CO_2} attraverso variazioni della ventilazione alveolare.



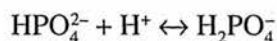
La capacità di mantenere la P_{CO_2} a livello costante, per la presenza di chemocettori che controllano la ventilazione e che sono sensibili alle variazioni della concentrazione di H^+ , fa aumentare notevolmente il potere tampone dell' HCO_3^- .

Pur essendo il pK dell'acido carbonico 6,1 e, quindi, lontano dai valori di pH 7,4 del liquido extracellulare, il sistema tampone del bicarbonato è il più importante dell'organismo e ha un ottimo potere tampone in quanto è un sistema aperto; infatti, il suo acido debole (CO_2) viene eliminato efficientemente dalla ventilazione alveolare al fine di mantenere una pressione parziale di CO_2 intorno a 40 mmHg. Qualunque aumento o riduzione della P_{CO_2} , risultante dall'aggiunta o dalla perdita di H^+ , determina una variazione della frequenza respiratoria che ne ripristina i valori che devono essere strettamente controllati al fine di garantire una buona funzionalità del metabolismo cellulare. L'aggiunta o la rimozione di H^+ determina, rispettivamente, un consumo o una produzione di HCO_3^- che dovrà essere rigenerato o eliminato dal rene.

Il rene gioca un ruolo fondamentale nell'omeostasi acido-base **riassorbendo** il bicarbonato filtrato e **rigenerando** quello consumato nei processi di neutralizzazione degli acidi fissi introdotti con la dieta, mediante l'escrezione di valenze acide sotto forma di **acidità titolabile**. L'escrezione renale di H^+ avviene principalmente sotto forma di ammonio (H^+ tamponato dall' NH_3) e di acidi titolabili (H^+ tamponato da anioni non riassorbibili, particolarmente fosfati), con formazione di urine che possono raggiungere un'acidità massima di pH 4,5.

Il riassorbimento di HCO_3^- , che avviene precipuamente nel tubulo prossimale, è neutro da un punto di vista del bilancio acido-base; infatti, l' HCO_3^- si combina con l' H^+ formando acido carbonico che viene deidratato a CO_2 e H_2O dalla anidasi carbonica. L'anidride carbonica così prodotta entra all'interno delle cellule dove viene nuovamente idratata ad acido carbonico e il bicarbonato prodotto attraversa la membrana basolaterale, raggiungendo il capillare peritubulare. L'idrogenione dissociatosi dall'acido carbonico viene secreto nel lume tubulare dal trasportatore Na^+/H^+ . L'intero processo è una semplice, ma fondamentale, operazione di recupero del carico filtrato di bicarbonato.

Il rene gestisce in maniera piuttosto semplice un carico di basi e di acidi. L'eccesso di valenze basiche viene smaltito mediante secrezione attiva di bicarbonato dalle cellule intercalate di tipo B e permettendo a una certa quota del bicarbonato filtrato di essere escreto. È utile ricordare che nel rene una secrezione tubulare di idrogenioni si accompagna a sintesi *de novo* di HCO_3^- , con guadagno netto di valenze basiche e, al contrario, la produzione di HCO_3^- comporta guadagno netto di valenze acide nel sangue peritubulare. Il compito del rene nel secernere un carico acido è quello di rimpiazzare la quota di bicarbonato perso durante il tamponamento extracellulare di prima linea; questo si realizza mediante eliminazione di acidità titolabile che è la somma della concentrazione degli ioni H^+ dissociati, non ionizzati e legati a composti organici e/o ai sistemi tampone urinari (fosfato, creatinina, acido urico ecc.). L'acidità titolabile è così definita perché si determina per titolazione diretta delle urine mediante l'aggiunta di una base sino al raggiungimento del pH ematico (pH 7,4). Sono esclusi da tale misurazione gli ioni idrogeno legati all'ammonio, infatti il pK del tampone $\text{NH}_3 \leftrightarrow \text{NH}_4^+$ è 9,3 e, quindi, ben lontano dal pH di titolazione (7,4). Nelle urine la concentrazione di idrogenioni liberi in soluzione è trascurabile, così come il contributo all'acidità titolabile della creatinina e dell'acido urico che, avendo valori di pK intorno a 5, sono escreti come acidi e, dunque, veicolano ioni H^+ , solo per pH urinari inferiori a 5. La quota più rilevante (più del 90% dell'acidità titolabile) dipende dal tampone fosfato:



Il pK di tale tampone è di 6,8 e quindi prossimo al pH ematico di 7,4; pertanto è un tampone efficiente. Nell'ultrafiltrato glomerulare la maggior parte del fosfato è in forma difasica (bivalente), ma tale equilibrio si sposta verso la forma monovalente man a mano che defluisce distalmente nel tubulo renale, trasportando valenze acide. La disponibilità del fosfato dipende dalla dieta e dal turnover osseo, quella della creatinina dalle masse muscolari e quella dell'acido urico dalla dieta e dal turnover degli acidi nucleici; pertanto l'acidità titolabile è espressione dell'integrità funzionale dei meccanismi di clearance renale degli acidi, ma può aumentare di poco in condizioni di aumentato carico acido.

Il rene, tuttavia, possiede in aggiunta un ulteriore meccanismo: l'eliminazione di ammonio (NH_4^+), una sostanza tossica generata durante il metabolismo completo degli amminoacidi. L'ammonio viene incorporato per il 95-98% nell'urea e per la rimanente quota viene utilizzato per la sintesi di glutamina che, raggiunto il tubulo prossimale, viene metabolizzata dalla glutaminasi in α -chetoglutarato e ammonio. Il primo a livello renale può essere ossidato ad anidride carbonica e acqua o può per via gluconeogenetica essere convertito a glucosio. Per semplicità la sintesi renale di ammonio a partire da una molecola di glutamina comporta un guadagno netto di 2 mmol di HCO_3^- . Il metabolismo epatico e renale della glutamina e di conseguenza l'escrezione urinaria di ammonio sono regolati dal pH extracellulare e, quindi, l'acidosi (riduzione del pH extracellulare) aumenta la sintesi epatica di glutamina e la sua ossidazione renale, al contrario l'alcalosi induce un effetto opposto.

In conclusione, a un insulto acido/basico l'organismo risponde con meccanismi omeostatici che intervengono in sequenza temporale e si classificano in:

1. **immediati** (0-2 ore): fase di rapido intervento operata da tamponi extracellulari e in particolare da quello bicarbonato;
2. **lenti** (2-12 ore): tamponamento cellulare, emoglobinico e chimico del tessuto osseo;
3. **tardivi** (>12 ore, giorni): tamponamento osseo con attivazione cellulare osteoclastica e **controllo della concentrazione plasmatica del bicarbonato da parte del rene** (attraverso variazioni dell'escrezione renale di ammonio e di acidità titolabile con conseguente rigenerazione dei tamponi extra e intracellulari consumati).

Le fase 3 (renale), pur essendo più lenta delle altre, è essenziale per la rigenerazione dei tamponi extra e intracellulari consumati.

Diagnosi

La maggior parte dei disturbi dell'equilibrio acido-base può essere diagnosticata con un'**accurata anamnesi**, con un'**analisi del gas ematico arterioso** (emogasanalisi) e con il **dosaggio sierico degli elettroliti**. Anche il **pH** e gli **elettroliti urinari** possono essere di aiuto. Per effettuare un emogas, sia arterioso sia venoso, si opera in condizioni di anaerobiosi (per prevenire la perdita di CO_2 dal sangue all'aria) e si utilizza una siringa eparinata. Per lo studio delle turbe acido-base è preferibile eseguire l'emogas arterioso. L'arteria radiale (a livello del polso) e l'arteria femorale (a livello dell'inguine) sono le arterie più utilizzate. Il campione di sangue eparinato va immediatamente utilizzato per evitare gli effetti del metabolismo cellulare o conservato in ghiaccio per un periodo massimo di 1-2 ore. I valori normali di un emogas arterioso e venoso sono i seguenti:

	pH	$[\text{H}^+]$, nEq/l	P_{CO_2} , mmHg	$[\text{HCO}_3^-]$ mEq/l
arterioso	7,37-7,43	37-43	36-44	22-26
venoso	7,32-7,38	42-48	42-50	23-27

Il pH venoso è più acido di quello arterioso per l'immissione di CO_2 prodotta dai processi metabolici nel circolo capillare.

I principali disturbi dell'equilibrio acido-base, come già detto, sono l'**acidosi** e l'**alcalosi**, che possono essere di origine **metabolica** (per variazioni della concentrazione degli HCO_3^-) o **respiratoria** (per variazioni della P_{CO_2}). Ciascuno di questi disturbi sistemici causa una variazione del pH ematico (acidemia o alcalemia) e induce risposte compensatorie atte al ripristino, sebbene non totale, del pH normale (Tab. 6.1).

Si verifica alcalosi o acidosi metabolica quando vi è un elevato o ridotto livello di bicarbonato e, indipendentemente dalle cause, si verifica una concomitante variazione del pH plasmatico. Nel caso dell'acidosi metabo-

Tabella 6.1 Caratteristiche dei disturbi primitivi dell'equilibrio acido-base

Alterazione	pH ematico	[H ⁺] plasmatica	Disturbo primitivo	Risposta compensatoria
Acidosi metabolica	↓	↑	↓ HCO ₃ ⁻ (Perdita di basi o aumentato carico H ⁺)	↓ P _{CO2} (Aumento della ventilazione + tamponamento chimico)
Alcalosi metabolica	↑	↓	↑ HCO ₃ ⁻ (Acquisto di basi o perdita di H ⁺)	↑ P _{CO2} (Riduzione della ventilazione + tamponamento chimico)
Acidosi respiratoria	↓	↑	↑ P _{CO2} (Ipoventilazione)	↑ HCO ₃ ⁻ (Aumentato riassorbimento e produzione renale)
Alcalosi respiratoria	↑	↓	↓ P _{CO2} (Iperventilazione)	↓ HCO ₃ ⁻ (Riduzione di riassorbimento renale + secrezione attiva)

lica, la risposta renale consiste nel tentativo di riportare i livelli di HCO₃⁻ a valori normali, generando bicarbonato *de novo* tramite secrezione di acidità titolabile e ammonio, mentre il compenso respiratorio consiste nell'iperventilazione alveolare che riduce transitoriamente la P_{CO2}. Nell'alcalosi metabolica il rene compensa secernendo bicarbonato e il compenso respiratorio consiste nell'ipoventilazione permettendo un aumento della P_{CO2}. L'acidosi respiratoria è un disturbo primitivo della ventilazione polmonare caratterizzato da un aumento della P_{CO2}; di conseguenza il rene compensa il diminuito pH aumentando l'escrezione urinaria di acidi sotto forma di acidità titolabile e di ammonio. L'alcalosi respiratoria è causata da iperventilazione che provoca caduta della P_{CO2} (ipocapnia) con conseguente aumento del pH. Il rene compensa eliminando bicarbonato nelle urine con conseguente riduzione plasmatica della bicarbonatemia.

ACIDOSI METABOLICA

Definizione

Si tratta di un'*alterazione dell'equilibrio acido-base caratterizzata dalla diminuzione primitiva del tasso dei bicarbonati plasmatici e dalla conseguente riduzione del pH ematico al di sotto di 7,38*. La concentrazione dei bicarbonati si riduce per *accumulo di acidi non carbonici* (da ingestione o da iperproduzione), per *perdita di bicarbonato* attraverso il tratto gastroenterico (diarrea) o il rene (acidosi tubulare renale), oppure per la *rapida diluizione del compartimento extracellulare* (rapida infusione di soluzioni non contenenti bicarbonato).

Eziopatogenesi e fisiopatologia

Nella tabella 6.2 sono riportate le *cause* più frequenti di acidosi metabolica.

Una condizione di acidosi metabolica può quindi instaurarsi attraverso due vie: *aumento di H⁺ o perdita di HCO₃⁻*. La riduzione del pH induce nell'organismo l'attivazione di meccanismi di difesa, sia di tipo precoce (tamponi extracellulari, intracellulari e dell'osso), sia di tipo tardivo (respiratorio e renale) che riportano il pH extracellulare verso la norma.

La riduzione del pH induce come risposta compensatoria un aumento della ventilazione con conseguente riduzione della P_{CO2}. Il ritorno definitivo alla normalità è operato dal rene nell'arco di alcuni giorni, previa escrezione renale dell'eccesso di acidi.

In presenza di un carico acido si rendono immediatamente disponibili i tamponi extracellulari (bicarbonati), i tamponi intracellulari (emoglobina, fosfati e proteine) e il tampone osseo.

I bicarbonati tamponano in media circa il 40-45% del carico acido, mentre il restante 55-60% viene tamponato dalle cellule e dall'osso. L'entrata di H⁺ nelle cellule determina, per motivi di

elettroneutralità, la fuoriuscita di K^+ . Questo fenomeno provoca un aumento variabile della potassiemia, che si rende particolarmente evidente in corso di insufficienza renale cronica e diarrea.

L'acidosi metabolica, stimolando i chemorecettori centrali e periferici, induce **un'iperventilazione polmonare** con conseguente riduzione della P_{CO_2} e ritorno del pH extracellulare a valori normali. Questo compenso respiratorio si instaura nell'arco di 2 ore e raggiunge il suo massimo livello in 12-24 ore. Approssimativamente, la P_{CO_2} diminuisce di 1,2 mmHg per ogni mEq/l di decremento del bicarbonato. Valori che si discostano da quelli previsti dovrebbero far sospettare la presenza di un disturbo misto dell'equilibrio acido-base.

Il **compenso renale è l'ultimo a instaurarsi**, richiedendo anche cinque giorni per completarsi. Questo processo si realizza tramite un aumento dell'escrezione tubulare del carico acido sotto forma di H^+ che, combinandosi con i tamponi urinari (specialmente i fosfati che rappresentano l'acidità titolabile) e NH_3 ($H^+ + NH_3 = NH_4^+$), vengono eliminati con le urine. Normalmente, da 10 a 40 mEq di H^+ vengono eliminati giornalmente sotto forma di acidità titolabile e da 30 a 60 mEq come NH_4^+ .

In corso di acidosi l'aumento dell'escrezione acida è dovuto principalmente agli ioni ammonio, poiché l'escrezione dell'acidità titolabile è limitata dalla disponibilità del tampone fosfato nelle urine. Si possono raggiungere valori di escrezione acida superiori alle 600 mmol/die nelle acidosi gravi. Questi processi sono essenziali per il mantenimento e il ripristino del normale equilibrio acido-base.

Sintomatologia

Il paziente, frequentemente, giunge all'attenzione del medico con un'acidosi metabolica di eziologia sconosciuta ed è assolutamente asintomatico. L'anamnesi è essenziale per un corretto inquadramento diagnostico. **L'acidosi esercita effetti sul sistema respiratorio, cardiaco e nervoso.** Una depressione della contrattilità miocardica e una caduta delle resistenze periferiche con **ipotensione** possono essere osservate nelle forme più gravi che, associandosi a vasocostrizione del territorio splanchnico, possono dar luogo a **episodi di edema polmonare**. In queste forme gravi (pH <7,1), inoltre, può essere osservato il **respiro di Kussmaul**, che rappresenta l'esasperato compenso respiratorio all'acidosi. L'attività del sistema nervoso centrale è depressa in corso di acidosi, con effetti che vanno dalla cefalea e dalla letargia al coma.

Tabella 6.2 Cause dell'acidosi metabolica

Acidosi con "gap anionico" e "gap osmolare" normali	Acidosi con "gap anionico" elevato e "gap osmolare" normale
- Somministrazione di agenti acidificanti - Cloruro di calcio, di magnesio o di ammonio - Soluzioni glucosate - Soluzioni clorurate - Da nutrizione parenterale - Da perdita di basi per via intestinale - Diarrea* - Fistola biliare o pancreatica - Ureterosigmoidostomia - Resina a scambio ionico (colestiramina) - Da perdita renale di bicarbonati - Inibitori dell'anidrasi carbonica - Acidosi renale tubulare - Ipoaldosteronismo* - Iperparatiroidismo - Da emodiluizione	- Da aumento della produzione di acidi - Chetoacidosi diabetica* - Acidosi lattica* - tipo A - tipo B1, B2, B3 - Digiuno - Chetoacidosi alcolica - Chetoacidosi congenite - Rabdomiolisi - Da insufficiente escrezione di acidi - Insufficienza renale acuta* - Insufficienza renale cronica*
Acidosi con "gap anionico" e "gap osmolare" elevati	
	- Da ingestione di sostanze tossiche - Salicilati - Metanolo o formaldeide - Etilenglicole - Paraldeide

* Cause più frequenti.

Tabella 6.3 Livelli del potassio sierico**Normali/alti**

- Iperalimentazione
- Postipocapnia
- Diluizione
- Ipoaldosteronismo
- Cloruro di calcio e di lisina
- Acidosi uremica

Bassi

- Disturbi gastroenterici
- Deviazioni ureterali
- Acidosi tubulari renali

A seguito del compenso respiratorio il paziente presenta dispnea sottosforzo o anche a riposo nelle acidosi più severe. Nei casi di acidemia severa si possono riscontrare turbe del ritmo cardiaco sino alla comparsa di aritmie ventricolari e, nei casi più seri, sino alla disfunzione ventricolare sinistra con scompenso di circolo. Durante acidosi metabolica sono stati descritti segni neurologici più o meno severi sino alla comparsa di coma. L'acidosi cronica così come quella in corso di uremia può portare anche alla comparsa di una serie di problemi a carico dell'apparato scheletrico come osteomalacia/osteopenia, osteite fibrosa, a seguito del prolungato e continuo tamponamento osseo del carico acidemico.

Dati di laboratorio e diagnosi

Oltre ai dati anamnestici e clinici, utile è il risultato dell'esame emogasanalitico che evidenzia valori di pH <7,38, $[\text{HCO}_3^-]$ <24 mEq/l, P_{CO_2} <33 mmHg in caso di acidosi metabolica compensata.

Il dosaggio degli elettroliti sierici e l'esecuzione di un emogas, utilissimi per la diagnosi, permettono di calcolare il *gap anionico* e il *gap osmolare*. Un aumento del gap osmolare (>10 mOsmol/kg) deve far sospettare un'intossicazione da sostanze a basso peso molecolare (<150 dalton) come la paraldeide, l'etilenglicole, l'etanolo, il metanolo, l'isopropanolo e l'acetone. Il gap osmolare rappresenta la differenza espressa in mOsmol/kg tra osmolarità attuale e osmolarità normale (270-290 mOsmol/kg), che in condizioni normali è minore di 10 mOsmol/kg. Inoltre, il calcolo del "gap anionico" è utile per l'orientamento diagnostico tra i diversi tipi di acidosi metabolica (Tab. 6.2). La formula da applicare è:

$$\text{gap anionico} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

I valori normali di questi 3 ioni sono 140, 105 e 24 mEq/l rispettivamente, che danno un valore normale di gap anionico di 9-14 mEq/l. Infine, anche i livelli del potassio sierico possono risultare utili sotto il profilo diagnostico (Tab. 6.3).

Principi generali di terapia

In linea di massima la terapia consiste nella *correzione e rimozione della causa scatenante*, quando è possibile, e nella gestione dei disturbi idroelettrolitici eventualmente associati al processo acidotico. Nella maggior parte delle situazioni cliniche, *la correzione dell'acidemia può essere ottenuta somministrando bicarbonato*. L'obiettivo iniziale della terapia in pazienti con acidemia severa è di *aumentare il pH sistemico fino a circa 7,2*, livello a cui è meno facile che insorgano aritmie cardiache. È evidente che la terapia prevede anche la *correzione sintomatica di tutte le complicanze* che possono insorgere (turbe elettrolitiche, del ritmo e/o della contrattilità del miocardio).

La somministrazione di alcali per via endovenosa o orale è un punto controverso. A scopo orientativo si potrebbe asserire che:

1. la somministrazione di bicarbonato va riservata per le acidosi gravi (pH <7,2);
2. la terapia alcalinizzante va utilizzata soprattutto nei pazienti la cui acidosi è ascrivibile a un anione non metabolizzabile come accade nell'insufficienza renale.

In corso di insufficienza renale, come si vedrà in seguito, il rene non può gestire l'aumentato carico di acidi non metabolizzabili mediante ammoniogenesi ed eliminando acidità titolabile, per cui è consigliabile somministrare bicarbonato per via orale o venosa in quantità sufficiente al fine di aumentarne lentamente la concentrazione plasmatica in un intervallo compreso tra 20 e 22 mEq/l.

ACIDOSI METABOLICA CON "GAP ANIONICO ELEVATO" E "GAP OSMOLARE" NORMALE

CHETOACIDOSI

Definizione

Quadro di *acidosi indotta da un aumento eccessivo dei corpi chetonici*.

Eziopatogenesi e fisiopatologia

Normalmente gli acidi grassi liberi vengono trasformati nel fegato in trigliceridi, CO_2 e H_2O o in chetoacidi (acido acetoacetico e β -idrossibutirrico).

In corso di chetoacidosi si ha un aumento della produzione di chetoacidi per aumentato afflusso epatico di acidi grassi liberi o per metabolizzazione preferenziale da parte del fegato degli acidi grassi in chetoacidi piuttosto che trigliceridi. L'aumento dei chetoni plasmatici induce acidosi metabolica. Le *cause* più frequenti di chetoacidosi sono: *diabete mellito, digiuno, alcolismo e chetoacidosi congenite*.

L'ossidazione metabolica dei corpi chetonici è direttamente condizionata dalla presenza dell'insulina. In condizioni normali la maggior parte dei chetoacidi viene metabolizzata ad anidride carbonica e acqua e i tessuti più metabolicamente attivi in questo senso sono: i tessuti periferici, il cervello e il rene. Le capacità di clearance metabolica e urinaria sono saturate da concentrazioni plasmatiche di chetoacidi di circa 7 mmol/l, oltre i quali si accumulano nel plasma e nelle urine. La chetoacidosi si può instaurare in diverse situazioni:

1. digiuno e deficit insulinico assoluto (diabete tipo 1) o relativo o di resistenza periferica (insulino-resistenza, diabete di tipo 2);
2. alcolismo e uso di farmaci β -agonisti che aumentano la chetosintesi.

Diagnosi

La diagnosi di chetoacidosi si basa sulla *presenza di chetonemia*, che può essere valutata utilizzando pastiglie di nitroprussiato (*Acetest*) o reagenti in stick. La reazione del nitroprussiato, comunque, dosa solo l'acido acetoacetico e l'acetone, ma non l'acido β -idrossibutirrico che si forma per riduzione del gruppo β -idrossilico dell'acido acetoacetico in presenza di nicotinamide adenina dinucleotide (NADH). L'acido β -idrossibutirrico rappresenta circa il 75% e il 90% dei corpi chetonici in corso, rispettivamente, di chetoacidosi diabetica e alcolica. Si comprende che il nitroprussiato, in queste condizioni, sottostima il grado di chetonuria e chetonemia. Bisognerebbe, quindi, *dosare l'acido β -idrossibutirrico* o aggiungere poche gocce di H_2O_2 (perossido di idrogeno) al campione sottoposto al test per trasformare, senza il bisogno di enzimi, l'acido β -idrossibutirrico in acido acetoacetico.

Sintomatologia e dati di laboratorio

Clinicamente si osserva *iperventilazione* indotta dai meccanismi di compenso e nei casi più gravi ci può essere una possibile evoluzione in shock o coma chetoacidotico. Caratteristico anche l'*odore "di frutta marcia" dell'alito* di questi pazienti. Il quadro emogasanalitico è tipico di quello di una acidosi. Il laboratorio evidenzia un *gap anionico elevato, presenza di chetoni sierici e urinari, iperglicemia* (nel caso di deficit insulinico relativo o assoluto) e, frequentemente, *iponatriemia e iperpotassiemia*.

Terapia

La terapia prevede:

- ripristino del volume circolante;
- infusione di soluzioni elettrolitiche appropriate (soluzioni saline);
- correzione dell'acidosi con infusione di bicarbonati ($\text{pH} < 7,1$);
- correzione dell'iperglicemia con terapia insulinica.

La somministrazione di insulina e il ripristino dei liquidi extracellulari e degli elettroliti riportano il bicarbonato a 15-20 mEq/l nell'arco di 12 ore.

ACIDOSI LATTICA

Definizione ed eziopatogenesi

L'acidosi lattica è una *condizione patologica che si instaura allorquando i livelli sierici di acido lattico raggiungono i 2-4 mEq/l*. A più alti livelli corrisponde una peggiore prognosi. L'iperfosfatemia, l'iperuricemia e una moderata iperpotassiemia possono associarsi all'acidosi. L'acidosi lattica può essere suddivisa in due gruppi: A e B. Il **tipo A** è il risultato di un'inadeguata ossigenazione tissutale, tipica degli stati di shock, dell'ipossiemia, della grave anemia e dell'intossicazione da ossido di carbonio. Il **tipo B**, a sua volta suddivisibile in 3 sottogruppi (B1, B2 e B3), è una forma di acidosi lattica che si può osservare in condizioni che apparentemente non riducono l'ossigenazione tissutale (Tab. 6.4).

L'acido lattico deriva per trasformazione anaerobia dell'acido piruvico e questa reazione è catalizzata dall'enzima lattico deidrogenasi (LDH). L'acido lattico è trasportato sotto forma di lattato dal torrente ematico al fegato e al rene laddove viene nuovamente metabolizzato a piruvato e, quindi, ad anidride carbonica e acqua. Tale processo da un punto di vista acido-base è neutro, ma necessita una normale funzione mitocondriale. L'acido lattico si può accumulare patologicamente in caso di aumentata produzione di piruvato, di un suo ridotto utilizzo o più frequentemente in corso di alterazioni dei processi ossidoriduttivi cellulari. Un'eccessiva quantità di lattato si può accumulare anche in corso di scarso utilizzo e alterato metabolismo epatico come può verificarsi durante disaccoppiamento della catena respiratoria mitocondriale o negli shock ipossici.

Tabella 6.4 Cause dell'acidosi lattica

Tipo A:

- Shock (cardiogeno, emorragico, settico)
- Ipossiemia
- Anemia grave
- Intossicazione da ossido di carbonio

Tipo B1:

- Diabete mellito
- Nefropatie
- Infezioni
- Emopatie
- Digiuno
- Pancreatite
- Cirrosi epatica
- Tossiemia gravidica

Tipo B2: Farmaci o veleni (adrenalina, streptozotocina, isoniazide ecc.)

- Nutrizione parenterale
- Biguanidi
- Sangue citratato
- Infusione di bicarbonato di sodio

Tipo B3: Forme dell'infanzia

- Carenza di enzimi ossidativi o della neoglucogenesi

Sintomi, diagnosi e dati di laboratorio

La diagnosi si effettua dimostrando un'**elevata concentrazione plasmatica di acido lattico**, ma spesso sono presenti dati all'anamnesi e all'esame obiettivo che aiutano molto. Tra questi includiamo un **elevato "gap" anionico**, estremità fredde e ipotensione nei casi di shock.

Terapia

Il trattamento deve essere diretto alla rimozione della causa. Gli agenti vasocostrittori possono esacerbare l'acidosi e quindi vanno usati solo in caso di assoluta necessità. **L'infusione dei bicarbonati va effettuata solo nel caso in cui il pH sia inferiore a 7,1.**

ACIDOSI METABOLICA IN CORSO DI INSUFFICIENZA RENALE

Fisiopatologia

Come è stato accennato, gli acidi che si formano durante il metabolismo cellulare sono di diverso tipo: acido carbonico, acidi organici metabolizzabili, acidi inorganici (cloridrico, fosforico, solforico ecc.) e organici non metabolizzabili. In corso di insufficienza renale viene conservata la capacità di eliminazione dell'acido carbonico grazie alla possibilità di espellere la CO_2 mediante ventilazione polmonare, mentre la clearance degli acidi organici e inorganici non metabolizzabili, essendo principalmente renale, è inevitabilmente compromessa. Con l'iniziale caduta del filtrato glomerulare si assiste a un aumento compensatorio della escrezione dell'ammonio da parte dei nefroni residui funzionanti; tuttavia, **quando il filtrato glomerulare scende al di sotto di 50 ml/min, si verifica una riduzione dell'eliminazione totale dell' NH_4^+** . A questo va aggiunto che nelle fasi avanzate dell'insufficienza renale si assiste anche a una riduzione del ciclo dell'ammonio a livello midollare a causa del danno della struttura renale.

Una diminuzione del riassorbimento tubulare del bicarbonato e una diminuzione dell'acidità titolabile (soprattutto come fosfati) contribuisce ad abbassare l'escrezione netta di acidi.

Nell'**insufficienza renale acuta**, essendo il carico acido tamponato dal bicarbonato, si può prevedere la riduzione giornaliera della bicarbonatemia (il volume di distribuzione del bicarbonato è approssimativamente il 50% del peso corporeo).

Nell'**insufficienza renale cronica**, invece, la riduzione della concentrazione plasmatica del bicarbonato si stabilizza intorno ai 12-20 mEq/l per l'intervento del tampone osseo che ne impedisce l'ulteriore riduzione.

L'acidosi uremica è una classica acidosi metabolica ed è caratterizzata da una ridotta velocità di produzione e di escrezione di NH_4^+ causata dalla diminuzione della massa renale. L'acidosi in genere non si verifica finché non è distrutta la maggior parte dei nefroni, in quanto nelle fasi iniziali e intermedie dell'insufficienza renale, i nefroni residui suppliscono la funzione di quelli distrutti iperfunzionando, ma, alla fine, per valori di GFR di 20 ml/min l'acidità titolabile e l'ammoniogenesi totale non sono sufficienti a smaltire il carico acido giornaliero.

Sintomi e diagnosi

La sintomatologia varia da assolutamente asintomatica a quadri di **dispnea, debolezza muscolare, neuropatie periferiche, disturbi del ritmo e della contrattilità miocardica sino a quadri di coma e shock**. La diagnosi si avvale della conoscenza della condizione di nefropatia di base, dell'analisi dell'emogas e degli elettroliti plasmatici.

Esulando dalle schematizzazioni semplicistiche, l'acidosi uremica, in realtà, è insidiosa perché asintomatica sino a valori di GFR di 15 ml/min e questo in virtù dei meccanismi di compenso che il nostro organismo uti-

lizza per mantenere un'adeguata omeostasi acido-base. Numerosi studi, per esempio, hanno rilevato che, nonostante la significativa ritenzione di acido, il bicarbonato sierico non diminuisce ulteriormente a causa del contributo dei tamponi cellulari (tampone osseo).

Terapia

Il problema se trattare o meno un'acidosi metabolica non grave in corso di insufficienza renale cronica è ancora dibattuto. Di solito queste forme non vengono trattate, sebbene la perdita di calcio osseo con possibile sviluppo di osteomalacia, l'interferenza dell'acidosi sulla sintesi proteica muscolare con conseguente riduzione della massa corporea e debolezza muscolare e, infine, l'attivazione del complemento da parte dell' NH_4^+ con danno a livello tubulo-interstiziale abbiano indotto e inducano tutt'oggi alcuni medici all'istituzione di una terapia con alcali. La *somministrazione di bicarbonato sino a portare i livelli plasmatici di HCO_3^- a valori di 24 mEq/l* aiuta a prevenire le complicanze ossee e a ridurre l'alterata risposta del paratormone ai cambiamenti della concentrazione sierica di Ca^{++} . Alcuni studi hanno dimostrato come il rischio di morte aumenti del 10% nei pazienti aventi una concentrazione sierica di HCO_3^- inferiore a 17.5 mEq/l e tale rischio aumenta drammaticamente per concentrazioni ancora più basse.

L'acidosi uremica richiede la somministrazione di alcali per mantenere un'adeguata concentrazione di bicarbonato plasmatico ($\text{HCO}_3^- > 20$ mEq/l); a questo scopo sono sufficienti quantità piccole di basi (1-2 mEq/kg/die). Come detto in precedenza, questa terapia è necessaria al fine di prevenire gli effetti dannosi sull'osso di un prolungato bilancio positivo di H^+ . Quando è presente iperpotassiemia compensatoria, si deve aggiungere la furosemide in caso di diuresi conservata e/o una resina a scambio ionico che riduca l'assorbimento intestinale di K^+ (sodio polistirene solforato).

ACIDOSI METABOLICA CON "GAP ANIONICO" E "GAP OSMOLARE" NORMALI

Diverse sono le *cause* che possono indurre questo tipo di acidosi (vedi Tab. 6.2). La maggior parte di questi disturbi può essere trattata agendo sulla causa che li ha prodotti e, contemporaneamente, compensando l'acidosi e le alterazioni idroelettrolitiche.

Tra questi disturbi vi è l'acidosi tubulare renale, per la cui trattazione si rimanda al capitolo 8.

ACIDOSI METABOLICA CON "GAP ANIONICO" E "GAP OSMOLARE" AUMENTATI

L'*intossicazione da salicilati* dà origine ad alcalosi respiratoria, acidosi metabolica e lattica. Livelli plasmatici di 30-50 mg/dl sono potenzialmente tossici. Gli effetti tossici si presentano in seguito all'assunzione di dosi di acido acetilsalicilico superiori a 150 mg/kg. Una dose di 500 mg/kg è potenzialmente letale. Clinicamente, il paziente presenta acufeni, iperventilazione dovuta alla stimolazione dei centri respiratori centrali, alterazione dello stato mentale che da un iniziale stato di stimolazione passa a uno stato di letargia, vomito, ipertermia, emorragia, inibizione dell'aggregazione piastrinica, coma. I disturbi dell'equilibrio acido-base sono complessi. Inizialmente si ha un'alcalosi respiratoria da iperventilazione che, successivamente, per la presenza di anioni organici, si trasforma in acidosi metabolica. Il pH arterioso rappresenta l'equilibrio dei vari disturbi.

Il trattamento si basa sull'infusione di sodio bicarbonato per correggere l'acidosi e su una forzata diuresi alcalina che agevola l'escrezione renale del salicilato. L'emodialisi è consigliata nel caso di coesistente insufficienza renale o dosaggi ematici molto elevati.

L'*overdose da paraldeide* presenta manifestazioni cliniche simili all'intossicazione da etanolo. Le complicanze più gravi sono rappresentate da edema polmonare acuto, ipotensione e coma.

Il trattamento non è specifico: comunque, la somministrazione di carbone attivato attraverso un sondino nasogastrico può apportare qualche beneficio.

Nell'**ingestione di metanolo** i sintomi si presentano dopo 12-24 ore, che è il tempo necessario per la trasformazione del metanolo in acido formico a opera di una deidrogenasi. L'acido formico causa danni al nervo ottico (dalla diplopia alla cecità), nausea, vomito, depressione respiratoria. L'ingestione di 30 ml di alcol metilico induce una grave acidosi; una quantità da 100 a 200 ml è fatale.

Il trattamento cerca di prevenire il raggiungimento di livelli tossici di acido formico e di correggere l'acidosi. La correzione dell'acidosi con infusioni di bicarbonato è in grado di ritardare l'effetto tossico dell'acido formico. Inoltre, si somministra etanolo che, competendo per l'alcol-deidrogenasi, riduce il metabolismo del metanolo e attenua i suoi effetti tossici. In caso di acidosi grave e se il paziente accusa sintomi visivi è consigliabile il trattamento dialitico.

Per quanto concerne, infine, l'**ingestione di etilenglicole**, va ricordato che l'etilenglicole è degradato dalla deidrogenasi ad acido glicossilico ed è successivamente metabolizzato ad acido ossalico e acido formico. Clinicamente il paziente presenta disturbi nervosi, shock cardiogeno, insufficienza respiratoria, acidosi metabolica grave e insufficienza renale da necrosi tubulare acuta. La dose di 100 ml è letale. La presenza nelle urine di cristalli di ossalato in numero elevato fa porre la diagnosi. La terapia si basa sulla somministrazione di etanolo e sul trattamento emodialitico.

ACIDOSI METABOLICA

Definizione

Alterazione dell'equilibrio acido-base caratterizzata dalla diminuzione primitiva del tasso dei bicarbonati plasmatici.

Eziopatogenesi

Accumulo di acidi non carbonici (ingestione o iperproduzione).
Aumentata perdita di HCO_3^- per via renale o extrarenale.
Rapida diluizione del compartimento extracellulare.

Sintomatologia

Asintomatica o depressione della contrattilità miocardica, ipotensione, edema polmonare, respiro di Kussmaul.

Dati di laboratorio

pH ematico: $<7,36$.
 P_{CO_2} : <35 mmHg.
 HCO_3^- : <22 mEq/l.
pH urinario: acido.

Terapia

Correzione dei fattori patogenetici.
Infusione di soluzioni saline appropriate.
Infusioni di bicarbonati (pH $<7,1$).

ALCALOSI METABOLICA

Definizione

Si tratta di una **condizione patologica caratterizzata da un aumento del pH, degli ioni bicarbonato e della P_{CO_2} da ipoventilazione alveolare compensatoria.**

Eziopatogenesi e fisiopatologia

Le cause di alcalosi metabolica sono elencate nella tabella 6.5 da cui si evince che un **aumento primitivo dei bicarbonati plasmatici** si ottiene per perdita di H^+ con le urine (terapia diuretica), o per via gastroenterica (vomito o aspirazione nasogastrica), per eccessiva somministrazione o produzione di basi e per perdita di cloruri in quantità maggiore dei bicarbonati. L'**ipopotassiemia** è un'altra causa di alcalosi in quanto il K^+ fuoriesce dalle cellule secondo un gradiente di concentrazione atto a ripristinare la quota extracellulare e, per questioni di elettronegatività, lo ione H^+ entra nelle cellule alcalinizzando, dunque, il compartimento extracellulare. Gli **stati ipovolemici, accompagnati da contrazione di volume effettivo circolante con deplezione di Cl^-** (vomito e diuretici), determinano alcalosi da contrazione in quanto si verifica un aumento relativo della concentrazione di HCO_3^- plasmatici (la cui quantità assoluta è invariata) dovuto a riduzione del volume extracellulare.

Il rene, eliminando gli ioni HCO_3^- in eccesso, dovrebbe essere in grado di correggere l'alcalosi, ma questo non accade in quanto i disordini che provocano più comunemente alcalosi metabolica determinano aumentato riassorbimento tubulare di HCO_3^- . Tale processo è determinato da:

1. deplezione di volume e/o di cloro;
2. iperaldosteronismo;
3. ipopotassiemia.

L'**attivazione del sistema RAS** (renina-angiotensina-aldosterone) conseguente allo stato ipovolemico è responsabile del mantenimento dell'alcalosi in quanto l'angiotensina II di per sé incrementa il riassorbimento tubulare di HCO_3^- agendo sullo scambiatore Na^+-H^+ e l'aldosterone stimola la pompa $H^+-ATPasi$ aumentando l'escrezione netta idrogenionica tubulare e determina anche un incremento della potassiuria determinando ipopotassiemia. Il riassorbimento del sodio, aldosterone-dipendente, crea un potenziale negativo tubulare che facilita ancora di più la secrezione tubulare degli ioni H^+ . Nell'ipovolemia la deplezione di cloro è essenziale per il realizzarsi dell'alcalosi

Tabella 6.5 Cause dell'alcalosi metabolica

Perdita di ioni idrogeno

- A. Da cause gastroenteriche
 1. Vomito*
 2. Gastrostomia
 3. Fistole gastriche
 4. Drenaggi gastrici
 5. Diarrea con perdita di cloruro (congenita)
- B. Da perdita renale
 1. Diuretici*
 2. Eccesso di mineralcorticoidi*, sindrome di Cushing, ipertensione renovascolare, tumori dell'apparato iuxta-glomerulare
 3. Da penicillina e suoi derivati
- C. Passaggio di H^+ nelle cellule
 1. Ipototassiemia*
 2. Rialimentazione dopo digiuno prolungato

Ritenzione di bicarbonati

Trasfusione massiva di sangue, plasma e frazioni plasmatiche
 Terapia antiacida
 Infusione di bicarbonato
Milk-alkali syndrome

Perdita di liquidi contenenti cloruri in proporzione maggiore dei bicarbonati

Sudorazione profusa in pazienti con fibrosi cistica

* Cause più frequenti.

metabolica. L'attività del "carrier" $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ presente sulla membrana luminale delle cellule della macula densa dipende dalla disponibilità di Cl^- che arriva; quindi, una ipocloremia ridurrà la quantità di cloruro che giunge alla macula densa, provocando così un ridotto assorbimento di NaCl con conseguente iperaldosteronismo iperreninico. È utile far notare che solo gli stati ipovolemici che comportano una perdita di H^+ (vomito) o di cloruro (diuretici) che non si accompagnano a perdita di HCO_3^- produrranno un'alcalosi metabolica per contrazione del volume extracellulare. Un'emorragia, per esempio, non indurrà alcalosi metabolica pur determinando ipovolemia in quanto si perdono cloruri, bicarbonato e plasma nelle stesse quantità.

L'**ipopotassiemia** contribuisce alla ritenzione renale di bicarbonato inducendo acidosi intracellulare, provocata dallo scambio compensatorio $\text{K}^+\text{-H}^+$ a livello cellulare, e mediante un'azione sul nefrone distale che, nel tentativo di riassorbire potassio, per questioni di elettronegatività aumenta di concerto l'escrezione urinaria di H^+ .

L'alcalosi, in sintesi, può essere mantenuta da **una deplezione di HCl** che porta a una riduzione dello scambio tubulare $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, da un eccesso di mineralcorticoidi con ipersecrezione di H^+ o da deplezione di potassio con acidosi intracellulare e conseguente alterazione dell'escrezione dei bicarbonati.

Frequente in campo specialistico è l'alcalosi metabolica da diuretici. I diuretici dell'ansa e tiazidici diminuiscono il volume extracellulare inducendo cloruresi senza bicarbonaturia; il contenuto di HCO_3^- totale non è alterato e, quindi, la bicarbonatemia aumenta. Si instaura un'alcalosi che è mantenuta dalla deplezione di volume, nonché dall'aumentata escrezione urinaria di H^+ . Quest'ultima è causata dall'iperaldosteronismo secondario alla riduzione di volume, nonché dalla concomitante ipopotassiemia.

Sintomatologia

Generalmente la sintomatologia è muta. Spesso i pazienti accusano segni e sintomi legati alla deplezione di volume (**crampi muscolari**, **astenia**), alla ipopotassiemia (**debolezza muscolare**, **parestesie**) o altri sintomi specifici dei disturbi elettrolitici di accompagnamento. Non vi sono segni specifici di alcalosi anche se l'esame obiettivo può mettere in evidenza alcuni reperti che possono aiutare il medico nell'inquadramento diagnostico (ulcere labiali, erosioni dentarie da esposizione cronica a succhi gastrici nei casi di vomito surrettizio).

Diagnosi e dati di laboratorio

Utili per l'inquadramento diagnostico sono un'attenta **indagine anamnestica**, un **esame obiettivo** accurato, un **emogas**, la **misurazione della pressione arteriosa** e degli **elettroliti sierici e urinari**. La presenza di alcalosi in un paziente iperteso e ipokaliemico può far pensare a una sindrome di eccesso da mineralcorticoidi o a un iperteso in terapia con diuretici. In un paziente normoteso e ipokaliemico, l'alcalosi è sostenuta da deplezione di K^+ e potrebbe indirizzare il medico verso sindromi cliniche più rare (Bartter e Gitelman). Il **dosaggio della cloruria** indirizza il sospetto diagnostico verso uno stato ipovolemico-ipocloremico o normo/ipervolemico-ipopotassiemico. Nel caso di assunzione di diuretici (esclusa la fase in cui il diuretico agisce, durante la quale si registra aumento della cloruria) o di vomito si verifica una riduzione del volume extracellulare e una perdita di NaCl , per cui il rene tende a ritenere cloruri abbassandone la cloruria (Cl urinario <15 mEq/l); al contrario negli stati edematosi o da eccesso di mineralcorticoidi e nelle ipokaliemie selettive non associate a ipovolemia, la cloruria sarà elevata (Cl urinario >20 mEq/l) (Tab. 6.6).

Terapia

La terapia è diretta alla rimozione della causa quando è possibile. Il trattamento, poi, deve essere mirato alla **rimozione dei fattori che mantengono il riassorbimento tubulare di bicarbonato** (ipovolemia, ipokaliemia, ipocloremia). In base alla classificazione diagnostica riportata in tabella 6.6

Tabella 6.6 Diagnosi di alcalosi metabolica

Alcalosi sensibile a soluzione salina	Alcalosi non sensibile a soluzione salina
<i>Cloro urinario basso</i>	<i>Cloro urinario alto o normale</i>
• Vomito o aspirazione nasogastrica • Diuretici (tardivamente) • Bassa assunzione di Cl^- • Stati ipovolemici • Ipopotassiemia non severa	• Con ipertensione – Aldosteronismo primitivo – Sindrome di Cushing – Stenosi dell'arteria renale • Normotensione – Ipopotassiemia severa – Sindrome di Bartter – Sindrome di Gitelman – Deficit di Mg^{++} – Diuretici (precocemente)

le alcalosi a bassa cloruria rispondono alla somministrazione di soluzioni saline poiché correggono l'ipovolemia e, dunque, la deplezione di HCl può essere compensata con infusione endovenosa di NaCl e l'ipopotassiemia con KCl. In presenza di alta cloruria, invece, e severa ipopotassiemia, l'alcalosi diventa insensibile alla somministrazione di soluzioni saline. In presenza, quindi, di ritenzione di liquidi e creatininemia inferiore a 4 mg/dl, la **somministrazione di KCl e di acetazolamide** (250 mg – 375 mg/die), aumentando l'escrezione dei bicarbonati, migliora lo stato di alcalosi. In presenza di un'alcalosi metabolica grave ($\text{pH} > 7,55$) deve essere iniziata una **terapia acida** (HCl isotonic per infusione venosa centrale o NH_4Cl per infusione venosa periferica). Se la creatininemia è maggiore di 4 mg/dl è consigliabile il **trattamento emodialitico**.

ALCALOSI METABOLICA

Definizione

Condizione patologica caratterizzata da un aumento del pH, degli ioni bicarbonato e della P_{CO_2} .

Eziopatogenesi

Perdita di ioni idrogeno con le urine, le feci, il vomito.

Eccessiva somministrazione o produzione di basi.

Perdita di cloruri in quantità maggiore dei bicarbonati.

Sintomatologia

Assenza di sintomi clinici rilevanti o presenza di irritabilità muscolare, aritmie cardiache e lipotimie.

Dati di laboratorio

pH ematico: $> 7,42$.

P_{CO_2} : > 44 mmHg.

HCO_3^- : > 25 mEq/l.

pH urinario: acido se l'alcalosi non è corretta e compensata.

Terapia

Correzione dei fattori patogenetici.

Somministrazione di soluzioni saline e di potassio appropriate.

Infusione di acido cloridrico o cloruro di ammonio (per $\text{pH} > 7,55$).

Emodialisi.

ACIDOSI RESPIRATORIA

Definizione

Si tratta di un *disordine clinico caratterizzato da un ridotto pH ematico, da un aumento della P_{CO_2} e da incremento compensatorio degli HCO_3^-* .

Eziopatogenesi e fisiopatologia

L'acidosi respiratoria è un disturbo che si realizza a seguito di una *riduzione della ventilazione polmonare che provoca ipercapnia*. L'ipercapnia è l'anomalia responsabile dell'acidemia. Nelle *forme acute* il compenso renale e il tamponamento cellulare portano a un aumento della bicarbonatemia (1 mEq/l per ogni 10 mmHg di incremento di P_{CO_2}); nelle *forme croniche* lo ione HCO_3^- aumenta di 4 mEq/l ogni 10 mmHg di incremento di P_{CO_2} . Il bicarbonato sierico, però, non può aumentare oltre i 38 mEq/l (limite di compensazione).

Le *cause* di acidosi sono numerose: si può avere una riduzione della ventilazione per depressione del centro respiratorio (farmaci, tumori del SNC, infezioni ecc.), per compromissione della muscolatura respiratoria (disordini neuromuscolari quali poliomielite, miastenia, distrofie muscolari, sclerosi multipla ecc.), per malattie primitive o secondarie ostruttive e/o restrittive dell'apparato respiratorio (BPCO, enfisema ecc.).

Sintomatologia

Un rapido incremento della P_{CO_2} può indurre *ansietà, dispnea, psicosi, confusione sino alle allucinazioni* e al *coma*. Nell'ipercapnia cronica si hanno, invece, disturbi del sonno, mancanza di memoria, sonnolenza diurna. La vasodilatazione dei vasi cerebrali può causare emicrania e senso di malessere.

Diagnosi e dati di laboratorio

La diagnosi si basa sul *risultato dell'emogasanalisi*, che evidenzia una riduzione del pH e un'elevazione della P_{CO_2} . È importante che le variazioni di questi parametri vengano valutate in parallelo. Questo permette di differenziare i disturbi respiratori acuti da quelli cronici e di diagnosticare i disturbi misti respiratori e metabolici dell'equilibrio acido-base. Se la variazione del pH è maggiore di quella prevista, il disturbo acido-base presente è di tipo misto. L'aumento compensatorio della concentrazione dei bicarbonati si realizza nell'arco di alcuni giorni e deve essere differenziata dall'alcalosi metabolica. Un'anamnesi accurata e un esame clinico attento forniscono spesso chiavi diagnostiche importanti per la natura e la durata dell'acidosi. Esami quali la spirometria, la saturazione d'ossigeno e altre prove di funzionalità respiratoria sono utili per definire la secondarietà a malattia polmonare. Per le *forme non polmonari* un'attenta anamnesi farmacologica, un esame neurologico e della funzionalità neuromuscolare permettono di redimere il quesito diagnostico.

Terapia

La terapia si basa sul *ripristino della ventilazione polmonare mediante farmaci, fisioterapia o, nei casi più gravi, ventilazione meccanica assistita*.

ACIDOSI RESPIRATORIA

Definizione

Alterazione dell'equilibrio acido-base causata da un'inadeguata eliminazione polmonare di CO_2 .

Eziopatogenesi

Patologie del sistema nervoso centrale.
Disordini neuromuscolari.
Patologie polmonari.

(continua)

Sintomatologia

Assenza di reperti clinici o presenza di agitazione, cefalea, sonnolenza, tachicardia, aritmie, scompenso cardiaco.

Dati di laboratorio

pH ematico: $<7,36$.

$\text{HCO}_3^- >25$ mEq/l.

$\text{P}_{\text{CO}_2} >44$ mmHg.

pH urinario: acido.

Terapia

Miglioramento della ventilazione polmonare.

ALCALOSI RESPIRATORIA

Definizione

Disturbo dell'equilibrio acido-base caratterizzato da un aumento del pH arterioso, da un basso valore di P_{CO_2} e da una diminuzione compensatoria della concentrazione plasmatica di HCO_3^- .

Eziopatogenesi e fisiopatologia

Si tratta di una condizione patologica la cui *causa* è da ricondurre a un'aumentata eliminazione della CO_2 (iperventilazione alveolare) dovuta ad alterazioni del sistema nervoso centrale (ansia, tumori cerebrali, infezioni), a tossicità da farmaci (salicilati, teofillina, catecolamine, progestinici), a ipossiemia da patologia polmonare (polmonite, edema polmonare), a elevate altitudini, sepsi, ipertiroidismo, malattie epatiche, gravidanza e iperventilazione. L'ipocapnia si manifesta quando uno stimolo causa un'eliminazione polmonare di CO_2 superiore alla sua produzione metabolica nei tessuti. Il compenso renale si realizza mediante diminuzione dell'escrezione degli acidi titolabili, riduzione dell'ammoniogenesi totale e del riassorbimento del bicarbonato a livello tubulare.

Sintomatologia

Sotto il *profilo clinico*, il paziente può presentare delirium, parestesie, tetania, sincope, attacchi epilettici e aritmie cardiache.

Diagnosi

La *diagnosi* si basa sul risultato dell'emogasanalisi, che evidenzia un aumento del pH e una diminuzione della P_{CO_2} .

Terapia

La *terapia* deve essere rivolta ad alleviare la malattia di base. Non è necessario attuare alcun trattamento se il pH non supera 7,5. In assenza di ipossia, l'iperventilazione viene bloccata facendo respirare il paziente ripetutamente in un sacchetto di carta o somministrando sedativi. In caso di insuccesso è consigliato l'uso di un respiratore a CO_2 .

ALCALOSI RESPIRATORIA**Definizione**

Condizione patologica causata da un'aumentata eliminazione di CO_2 per via respiratoria.

Eziopatogenesi

Iperventilazione di origine neurogena, polmonare, cardiaca, diminuzione della PO_2 atmosferica, tireotossicosi, setticemia, gravidanza.

Sintomatologia

Asintomatica o letargia, delirium, sincope, attacchi epilettici, aritmie cardiache.

Dati di laboratorio

pH ematico: $>7,42$.

HCO_3^- : <25 mEq/l.

P_{CO_2} : <36 mmHg/l.

pH urinario: alcalino.

Terapia

Trattamento della malattia di base.

Respirazione autoassistita.

GLOMERULONEFRITI

F.P. Schena, M. Rossini, F. Pesce

DEFINIZIONE

Con il termine “glomerulonefriti” si intende un gruppo di malattie renali caratterizzate da processi infiammatori che colpiscono in prima istanza i glomeruli e successivamente gli altri compartimenti del tessuto renale.

Le glomerulonefriti possono presentarsi come malattie renali primarie (*glomerulonefriti idiopatiche* o *primitive*) oppure come manifestazioni renali di malattie sistemiche (*glomerulonefriti secondarie*). Le forme idiopatiche sono a eziologia sconosciuta, quelle primitive scaturiscono dopo un evento ben chiaro quale un processo infettivo (batterico o virale). Quindi, “idiopatico” e “primitivo” non sono necessariamente sinonimi. Al processo infiammatorio glomerulare segue spesso un coinvolgimento di altre strutture, come i tubuli, l'interstizio e talvolta anche i vasi (come nelle vascoliti).

Il danno renale si può presentare clinicamente con:

1. anomalie urinarie asintomatiche;
2. sindrome nefritica (ematuria, normale o ridotta funzione renale, ipertensione arteriosa, edema);
3. rapido deterioramento della funzione renale;
4. sindrome nefrosica (edema, proteinuria e ipoalbuminemia).

La descrizione di ogni forma di glomerulonefrite, dopo essere stata ben definita, prenderà in considerazione l'epidemiologia, l'eziopatogenesi, la sintomatologia, i dati di laboratorio, il referto della biopsia renale, la diagnosi, le complicanze, il decorso clinico, la prognosi e la terapia.

EPIDEMIOLOGIA

L'*incidenza* delle glomerulonefriti primitive in Italia è di 22,7 casi per milione di popolazione (pmp). Tuttavia, tra le forme primitive la glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA (chiamata anche glomerulonefrite di Berger dall'Autore che l'ha descritta per la prima volta) occupa il primo posto nei paesi sviluppati (8,4 casi pmp in Italia), mentre le forme postinfettive sono più frequenti nei paesi sottosviluppati per l'elevata incidenza di malattie infettive conseguenti alle carenti condizioni igieniche e sanitarie.

L'incidenza delle glomerulonefriti secondarie è di 5,8 casi pmp in Italia. Le glomerulonefriti sono più frequenti nel sesso maschile a eccezione della nefrite lupica che colpisce prevalentemente il sesso femminile. I bambini sono più facilmente esposti alle glomerulonefriti postinfettive, mentre gli adulti possono presentare una glomerulonefrite in concomitanza di infezioni virali (epatite virale B e C, HIV).

La *prevalenza* delle glomerulonefriti colloca queste malattie renali al secondo-terzo posto tra le cause che conducono all'insufficienza renale cronica terminale e conseguentemente al trattamento terapeutico sostitutivo (dialisi, trapianto) nei paesi sviluppati. Le prime cause sono rappresentate dal diabete e dall'ipertensione arteriosa. Invece, nei paesi sottosviluppati per la presenza delle infezioni acute e croniche le glomerulonefriti sono al primo posto come causa di insufficienza renale cronica.

EZIOLOGIA

Gli agenti responsabili delle glomerulonefriti sono spesso sconosciuti. In molti casi alla base della malattia vi sono **infezioni di tipo batterico** (il germe spesso in causa è lo streptococco β -emolitico di gruppo A, forma nefritogena), **virale** (come il virus C dell'epatite) o **protozionario** (malaria quartana, schistosomiasi).

L'evidenza sperimentale e clinica suggerisce che l'agente infettivo induce la glomerulonefrite scatenando una risposta immunologica che consiste nella formazione di immunocomplessi che si depositano nelle anse capillari del flocculo glomerulare, o nella stimolazione di una risposta cellulo-mediata a un antigene di un agente infettivo.

PATOGENESI

I meccanismi molecolari coinvolti nella risposta immunitaria sono rappresentati dalla **presentazione dell'antigene**, mediante il sistema HLA, al recettore dei linfociti nativi T, dalle molecole di costimolazione linfocitaria che condizionano l'espressione della malattia e dalle sottopopolazioni linfocitarie T helper-1 (Th_1) e T helper 2 (Th_2). Successivamente c'è l'interazione tra le cellule infiammatorie e le cellule renali residenti che partecipano al processo di progressione del danno renale.

Ruolo delle molecole di costimolazione linfocitaria nella patogenesi delle glomerulonefriti

La **fase di presentazione del peptide antigenico** da parte del monocyte macrofago o cellula dendritica al linfocita Th_0 , che successivamente si attiva in Th_1 o Th_2 , avviene mediante la **sinapsi immunologica** (Fig. 7.1). Essa si compone:

- dell'interazione delle molecole di istocompatibilità di classe II (HLA-DR) con il segnale stimolatorio primario che è rappresentato dal recettore della cellula Th_0 (TcR-CD3);
- dell'interazione tra le molecole recettoriali B7-1 e B7-2 (presenti sulla cellula macrofagica) e i recettori linfocitari CD28 (vedi Fig. 7.1A).

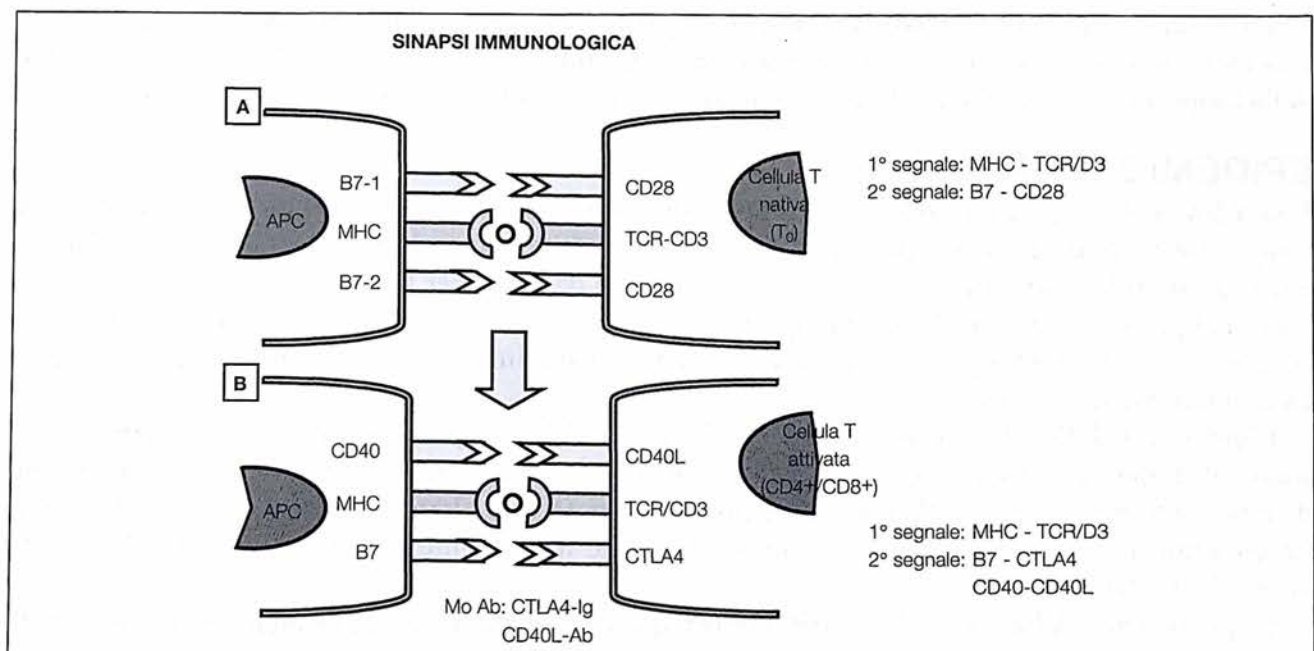


Figura 7.1 Le due sottopopolazioni di linfociti T Helper (cellule T native e cellule T attivate) che si legano alla cellula presentante l'antigene (APC) nel processo immunoflogistico delle glomerulonefriti primitive. Evidenza sequenziale delle molecole di costimolazione che partecipano alla sinapsi immunologica. Gli anticorpi monoclonali, attualmente utilizzati per bloccare la sinapsi, sono il CTLA4-Ig e il CD40L-Ac.

La **fase di presentazione del peptide antigenico** al linfocita T attivato avviene mediante il sistema HLA-DR e i segnali costimolatori rappresentati dal B7 e dal CD40 (presenti sulla cellula macrofagica) con i rispettivi recettori CD40 ligando (CD40L) e CTLA4 (presenti sul linfocita T attivato) (vedi Fig. 7.1B). Queste coppie recettore-ligando danno luogo al segnale costimolatorio che è necessario per innescare la risposta immunitaria. In assenza del segnale costimolatorio i linfociti vanno incontro ad anergia. Il ruolo determinante di questo segnale è stato dimostrato nel rigetto del trapianto renale dove, bloccando per competizione il sistema recettoriale (B7-CTLA4) con una proteina di fusione chimerica solubile (CTLA4Ig), si ha il blocco del rigetto. Un'analoga strategia è stata utilizzata nel bloccare la nefrite sperimentale da anticorpi anti-GBM nel ratto e nel lupus murino. Studi recenti sul blocco del sistema recettoriale (CD40-CD40L) sono stati effettuati nella patologia renale sperimentale (glomerulonefrite da immunocomplessi indotta dalla somministrazione di HgCl_2 ; lupus murino) e umana (nefrite lupica).

Ruolo della risposta Th_1 e Th_2 nella patogenesi delle glomerulonefriti

I **linfociti Th_1** sono riconoscibili per la produzione esclusiva di IL-2, IFN- γ , TNF- β e IL-12; essi modulano la risposta immunitaria di ipersensibilità ritardata cellulo-mediata (Fig. 7.2). I **linfociti Th_2** producono prevalentemente IL-4 e IL-13 e coordinano la risposta immunitaria anticorpo-mediata. Le due sottopopolazioni linfocitarie esercitano un effetto soppressorio vicendevole che si esplica con l'attività inibitoria svolta dall'IL-4 e dall'IL-13 sui linfociti Th_1 e dall'IFN- γ e dall'IL-12 sui linfociti Th_2 . Nella patologia renale vi può essere la prevalenza dell'una o dell'altra sottopopolazione. Una **risposta prevalente di tipo Th_1** è stata osservata in alcune glomerulonefriti sperimentali (rapidamente progressiva da anticorpi anti-GBM nel ratto, simil-lupica nel topo, nefrite di Heymann nel ratto) e umane (granulomatosi di Wegener). Una **risposta prevalente di tipo Th_2** è stata riscontrata nella nefrite sperimentale da somministrazione di HgCl_2 nei topi, nella glomerulonefrite membranosa umana, nella glomerulonefrite a lesioni minime e nella IgA nefropatia.

L'incidenza delle differenti forme di glomerulonefriti nel mondo è in rapporto non solo a fattori genetici e agli agenti eziologici o antigeni ma anche alla natura e al tempo di esposizione all'agente patogeno nel corso della vita. L'ipotesi del ruolo dell'ambiente in cui il soggetto vive è interessante. Questa ipotesi spiega perché l'incidenza delle glomerulonefriti proliferative (Th_1 dipendenti) è più elevata nei paesi sottosviluppati, invece le glomerulonefriti Th_2 dipendenti sono più frequenti nei paesi sviluppati.

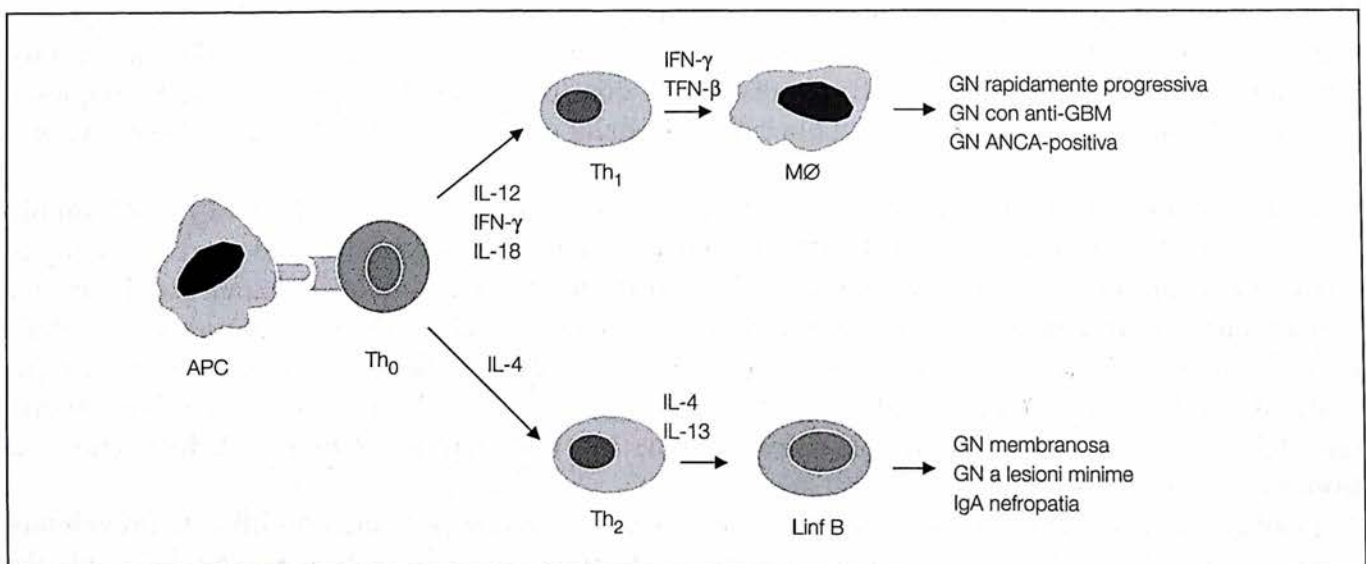


Figura 7.2 Ruolo della risposta Th_1 e Th_2 nella patogenesi delle glomerulonefriti. Per la spiegazione vedi testo.

Ruolo dei sistemi umorali e cellulari

La deposizione di antigeni o anticorpi e la formazione di immunocomplessi a livello glomerulare causano l'attivazione di vari sistemi, come quelli del complemento, della coagulazione, delle chinine, delle prostaglandine, delle citochine, delle chemochine e dei fattori di crescita.

Inoltre intervengono altri mediatori come i radicali liberi dell'ossigeno, i nitrossidi e gli enzimi proteolitici. Tutti questi fattori richiamano gli elementi cellulari a livello renale e sono responsabili dell'infiltrazione cellulare glomerulare e interstiziale stimolando sia le cellule residenti sia quelle non residenti a produrre altri mediatori. Si stabilisce in tal modo una serie di circoli viziosi che sono responsabili della cronicizzazione e della progressione del danno renale. Gli elementi cellulari che intervengono sono i polimorfonucleati, i macrofagi, i monociti, i linfociti e le piastrine.

Il *sistema del complemento* svolge un ruolo importante nel danno glomerulare, come si può dedurre dall'assenza della glomerulonefrite sperimentale negli animali privati di complemento. Il coinvolgimento di questo sistema si manifesta principalmente con la presenza di bassi livelli di alcune frazioni del complemento, quali il C3 e il C4, nel siero di pazienti con alcune forme di glomerulonefrite primitiva (come quella acuta poststreptococcica) e secondaria (come la glomerulonefrite lupica). Inoltre, la partecipazione del sistema del complemento è evidenziata dalla presenza di depositi di complemento a livello renale, come dimostra la tecnica dell'immunofluorescenza applicata alle biopsie renali praticate in pazienti affetti da glomerulonefrite primitiva o secondaria.

L'azione del complemento si svolge attraverso l'azione biologica di alcuni suoi componenti: il C3a e il C5a aumentano la permeabilità dei capillari glomerulari e hanno un'azione chemiotattica sui polimorfonucleati; il C3b promuove l'aderenza dei polimorfonucleati alla membrana basale; i neutrofili hanno una duplice funzione perché trasportano gli immunocomplessi e liberano gli enzimi lisosomiali, che hanno un'azione litica sulla membrana basale alterandone in tal modo la permeabilità.

Il complesso terminale del complemento (C5b-9) svolge un ruolo importante nel provocare la proteinuria.

Il C5b-9, dopo essersi depositato a livello della cellula epiteliale, agisce in due modi:

1. per via diretta esso provoca un'alterata distribuzione delle cariche anioniche nelle cellule epiteliali, per cui si ha un'aumentata permeabilità del glomerulo alle proteine del sangue;
2. l'altro meccanismo, quello indiretto, consiste nella liberazione di prostaglandine ad azione vasodilatatrice (come la prostaciclina) da parte delle cellule epiteliali, con conseguente maggiore permeabilità della membrana glomerulare e comparsa della proteinuria.

Il coinvolgimento del *sistema prostaglandinico* sarebbe avvalorato indirettamente dagli studi sperimentali e dalla terapia praticata con indometacina nei pazienti con glomerulonefrite e proteinuria. Questo farmaco induce una riduzione della proteinuria perché deprime la produzione di prostaglandine a livello renale. Pertanto, in presenza di questo farmaco la deposizione del complesso terminale C5b-9 non sarebbe seguita dalla comparsa della proteinuria per il blocco del sistema prostaglandinico.

Il *sistema della coagulazione* esplica la sua azione attraverso il fattore XII attivato dagli immunocomplessi; l'esito finale è rappresentato dalla deposizione di fibrina e dei suoi prodotti di degradazione nei capillari glomerulari. La deposizione di fibrinogeno/fibrina, evidenziata con la tecnica dell'immunofluorescenza, è un segno di attività di malattia perché indica un aggravamento delle lesioni renali. La deposizione di fibrina causa una reazione macrofagica. Inoltre, la fibrina viene sostituita gradualmente da materiale ialino che distrugge il glomerulo. L'attivazione intraglomerulare della cascata coagulativa stimola la produzione locale di fattore tissutale con formazione di trombina e successivamente fibrina.

I *radicali liberi dell'ossigeno* ($\cdot\text{OH}$; $\cdot\text{O}$) sono sostanze tossiche che vengono liberate prevalentemente dalle cellule del sangue, come i polimorfonucleati e i monociti. Tuttavia anche le cellule del glomerulo possono liberare queste sostanze, che sono responsabili della progressione del danno renale.

Una notevole infiltrazione di **polimorfonucleati** è stata osservata nella glomerulonefrite post-streptococcica, nella nefrite da anticorpi antimembrana basale del glomerulo, nella glomerulonefrite lupica e nella glomerulonefrite crioglobulinemica. Nella nefrite sperimentale di Masugi è stato osservato l'arrivo dei polimorfonucleati dopo 1-6 ore dalla deposizione dell'antigene (Fig. 7.3); la loro presenza è correlata all'aumento della permeabilità glomerulare e alla comparsa di proteinuria. Queste cellule, richiamate da un potente fattore chemiotattico quale il C5a, liberano nella sede di arrivo altre sostanze chemiotattiche, come il fattore attivante le piastrine (FAP), un fattore di crescita prodotto dalle piastrine (PDGF), leucotrieni (LTB_4) e altri prodotti.

Una volta che i neutrofili si sono localizzati nel glomerulo, alcuni recettori (come quelli per il frammento Fc delle immunoglobuline, per il C3b e C3bi) e alcune sostanze come la fibronectina, il trombossano A_2 , l'IL-1 e il TNF promuovono l'aderenza delle cellule alla parete del capillare glomerulare. Alcuni di questi fattori agiscono direttamente sull'endotelio facendo aderire meglio i neutrofili. Comunque è importante la presenza del complemento, perché è stato dimostrato che la sua deplezione nell'animale previene sia l'infiltrazione dei neutrofili sia la proteinuria. I polimorfonucleati liberano molte sostanze tossiche vasoattive, tra cui alcune proteasi (elastasi e catepsina G) che sono contenute nei granuli azzurrofili. Queste proteasi sono in grado di aggredire la membrana basale del glomerulo e alcuni componenti come il collagene di tipo IV. Infatti, le proteasi e i frammenti della membrana basale, quali il collagene di tipo IV e la laminina, si riscontrano nelle urine degli animali e dei pazienti affetti da glomerulonefrite in cui sono presenti i granulociti neutrofili a livello renale.

I neutrofili sono attivati da diversi stimoli, compresi gli immunocomplessi e il C5a. Essi presentano un'alterazione dei propri processi che si estrinseca con un incrementato consumo di ossigeno e di glucosio. Ciò comporta la formazione di una maggiore quantità di radicali liberi dell'ossigeno che partecipano al danno glomerulare. Infatti, l'uso di sostanze che inattivano questi radicali liberi dell'ossigeno riduce, nell'animale, la gravità del danno renale. È stato dimostrato che il **sistema mieloperossidasi-aldeidi dell'acqua ossigenata** viene interessato dai neutrofili, monociti e cellule mesangiali; ciò porta alla produzione di acidi ipoalogeni e alogeni che ossidano e alogenano il tessuto con un maggiore danno sulle cellule nascenti. Molte cellule sono sensibili all'azione diretta degli agenti ossidanti o, in via indiretta, tramite l'attivazione e il potenziamento delle proteasi. Gli agenti ossidanti provocano la liberazione di prostaglandine da parte delle cellule mesangiali.

La presenza di **monociti-macrofagi** nei glomeruli di pazienti con glomerulonefrite proliferativa e semilune e nelle glomerulonefriti sperimentali (Heymann, Masugi e da immunocomplessi) ha

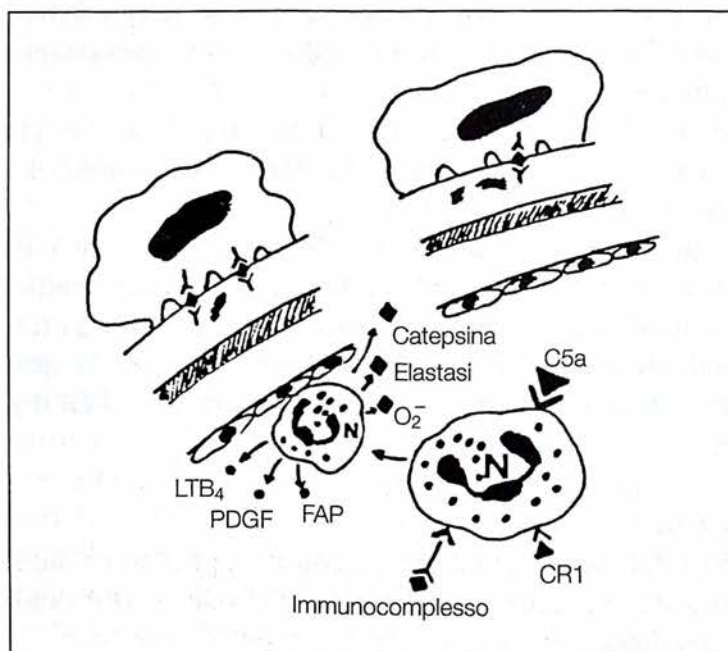
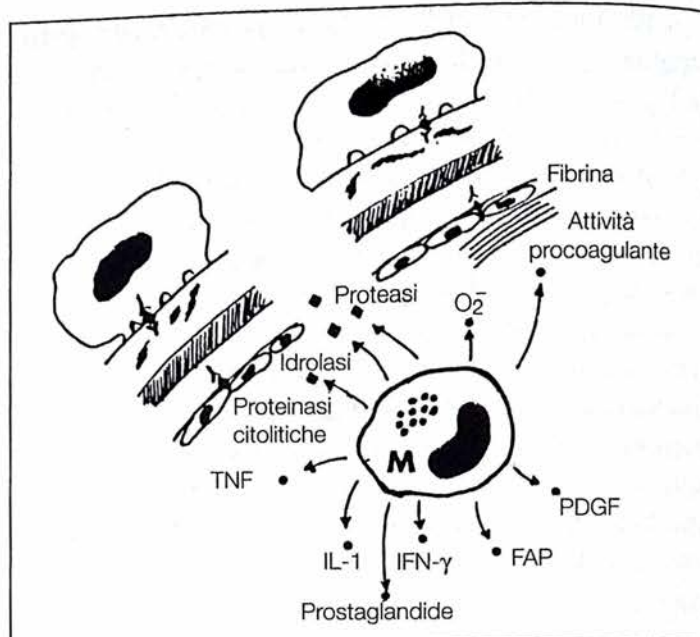


Figura 7.3 Il granulocita neutrofilo, richiamato dal C5a, aderisce alla parete endoteliale del capillare glomerulare liberando enzimi e citochine. Alcuni enzimi, come la catepsina e l'elastasi, provengono dai granuli presenti nella cellula; essi distruggono la membrana basale. Le citochine, quali FAP, PDGF, LTB_4 , agiscono su altri elementi cellulari come le piastrine e i monociti.

Figura 7.4 La presenza del monocita-macrofago nel glomerulo causa la liberazione di alcuni mediatori della flogosi (proteasi, idrolasi, proteinasi) che denaturano la membrana basale. Inoltre, queste cellule liberano alcune citochine (FAP, PDGF, IFN- γ , IL-1, TNF) che agiscono sulle altre cellule. Essi hanno una notevole attività procoagulante che comporta la deposizione di fibrina nel glomerulo.



suggerito la partecipazione di questi elementi cellulari al danno glomerulare. Queste cellule, presenti in fase attiva, hanno una duplice funzione:

1. quella efferente, che consiste nella presentazione dell'antigene alle cellule glomerulari e agli altri elementi cellulari;
2. quella afferente, che consiste nella produzione di una serie di mediatori della flogosi, come le idrolasi lisosomiali che denaturano la membrana basale del glomerulo, le proteasi come la collagenasi e l'attivatore del plasminogeno, le proteinasi citolitiche e i radicali liberi dell'ossigeno. Inoltre, i macrofagi producono i metaboliti dell'acido arachidonico, l'IL-1, il fattore attivante le piastrine, il PDGF, l'IFN- γ , il TNF e i componenti del complemento. Essi hanno un'attività procoagulante, che si estrinseca con la deposizione di fibrina (Fig. 7.4).

Il meccanismo con cui questi macrofagi arrivano nel glomerulo è quello ematico, associato a una serie di altri fattori che permettono la permanenza di questi elementi cellulari a livello glomerulare. Tra questi fattori sono da ricordare i componenti del complemento e il recettore Fc delle immunoglobuline, che partecipano alla formazione dell'immunocomplesso, così come alcune sostanze, prodotte dai linfociti, che svolgono una funzione di attrazione sui monociti.

I meccanismi con cui i monociti del sangue vengono attivati in macrofagi sono rappresentati dagli stessi fattori sopraelencati, che permettono al macrofago di svolgere la funzione procoagulante. Gli stessi linfociti modulano l'azione dei macrofagi.

I **linfociti T e B** formano la componente infiammatoria che partecipa al danno renale. Come già detto, essi producono citochine e attivano (T helper-1) o inibiscono (T helper-2) la funzione dei monociti-macrofagi e delle cellule residenti glomerulari.

Le **piastrine** partecipano al processo infiammatorio accumulandosi in breve tempo (entro 10 minuti dalla deposizione dell'anticorpo o dell'immunocomplesso) nella sede del danno renale. Esiste una notevole interazione fra i neutrofili e le piastrine, che è probabilmente modulata da fattori che sono prodotti dai neutrofili (enzimi ossidanti) e dalle stesse piastrine (fattore 4, fattore attivante le piastrine, trombassano). Le piastrine producono un importante fattore di crescita (PDGF), che è responsabile della proliferazione cellulare.

Formazione degli immunocomplessi

I meccanismi immunologici iniziali responsabili del danno glomerulare sono rappresentati dagli immunocomplessi circolanti che si depositano a livello renale e/o dalla formazione *in situ* degli immunocomplessi o dall'ipersensibilità cellulo-mediata.

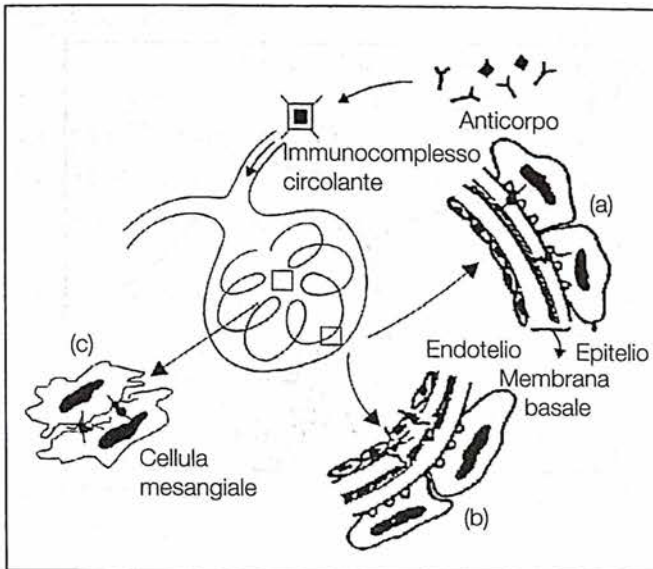


Figura 7.5 Localizzazione degli immunocomplessi circolanti nel glomerulo renale. Essi si possono depositare: (a) a livello sottoepiteliale, tra le cellule epiteliali e la lamina esterna della membrana basale; (b) a livello sottoendoteliale, tra le cellule endoteliali e la lamina interna della membrana basale; (c) a livello mesangiale tra le cellule mesangiali.

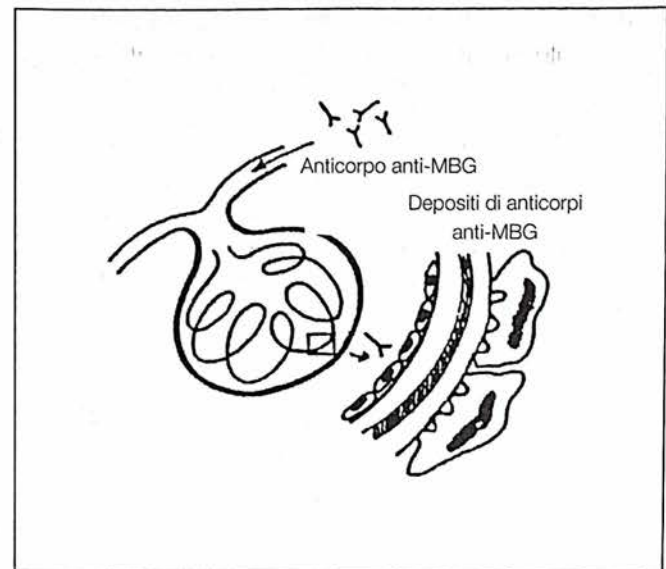


Figura 7.6 Gli anticorpi antimembrana basale glomerulare (MBG), dopo avere interagito con antigeni strutturali, formano immunocomplessi *in situ* nella membrana basale del glomerulo.

Nel primo caso, anticorpi e antigeni circolanti, reagendo tra loro, formano immunocomplessi di particolare dimensione, cosiddetti solubili, che sono intrappolati nel filtro glomerulare (Fig. 7.5). Essi si localizzano a livello sottoendoteliale, sottoepiteliale e mesangiale.

Nel secondo caso, anticorpi circolanti reagiscono con gli antigeni glomerulari “propri” delle cellule residenti o con antigeni “impiantati” nel glomerulo, formando così immunocomplessi in loco (Fig. 7.6).

Tuttavia la formazione *in situ* dell’immunocomplesso e il deposito di immunocomplessi circolanti non necessariamente si escludono a vicenda. Infatti, in alcune glomerulonefriti possono coesistere entrambi i meccanismi.

A. Glomerulonefriti da immunocomplessi circolanti

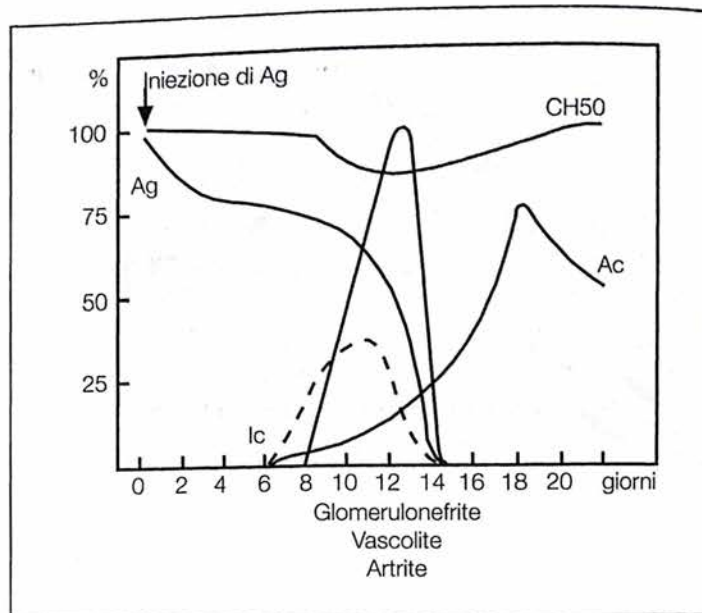
Questo tipo di patologia si basa sull’identificazione in circolo di immunocomplessi contenenti lo stesso antigene e le stesse specificità anticorpali presenti nei depositi glomerulari e sulla correlazione tra formazione dell’immunodeposito e comparsa di proteinuria e lesioni glomerulari.

Il ruolo degli immunocomplessi circolanti nella patogenesi delle glomerulonefriti è stato messo in evidenza dagli studi condotti da Dixon e Germuth negli anni Cinquanta e Sessanta con i modelli sperimentali della malattia da siero, acuta e cronica, ottenuta nel coniglio. La malattia acuta da siero è il più chiaro esempio di danno tissutale indotto da immunocomplessi circolanti.

La **malattia acuta da siero** si determina iniettando proteine sieriche eterologhe nel coniglio (Fig. 7.7). L’eliminazione dell’antigene avviene in tre fasi; nelle prime due si ha la diffusione e la normale eliminazione dell’antigene, come se fosse una sostanza estranea, mentre nella terza fase si formano gli anticorpi che, reagendo con gli antigeni ancora circolanti, costituiscono gli immunocomplessi. Verso il 6°-7° giorno inizia la formazione dei complessi e in questo periodo può insorgere la malattia acuta da siero, essendo presenti in circolo immunocomplessi con eccesso di antigene difficilmente rimossi dal sistema fagocitico-mononucleare e capaci di depositarsi nelle strutture vascolari, tra le quali il glomerulo.

Nella fase finale, in eccesso di anticorpi, si formano immunocomplessi ad alto peso molecolare,

Figura 7.7 Comportamento dei livelli sierici di antigene (Ag), anticorpi (Ac), complemento (CH50) e immunocomplessi (Ic) nella malattia acuta da siero ottenuta nel coniglio dopo una singola iniezione di proteina eterologa. L'area ombreggiata indica il periodo in cui è presente la sintomatologia tipica da immunocomplessi (glomerulonefrite, vascolite e artrite). Un comportamento analogo si osserva nell'uomo durante la glomerulonefrite acuta poststreptococcica.



facilmente fagocitati dal sistema reticoloendoteliale con conseguente eliminazione dell'antigene circolante. La scomparsa dell'antigene consente che il livello sierico dell'anticorpo scenda rapidamente.

Altre prove a favore del ruolo degli immunocomplessi circolanti nella patogenesi delle glomerulonefriti sono state ottenute dall'evidenza che iniezioni intravenose di immunocomplessi solubili, preformati *in vitro*, determinano nei topi la malattia acuta da siero con lesioni glomerulari e depositi di immunocomplessi; in questo caso la sintomatologia insorge più rapidamente, dopo 36 ore. Il significato di questi esperimenti è comunque criticabile, a causa delle lievi e transitorie lesioni che si osservano; solo raramente sono state riscontrate lesioni gravi.

Nella malattia acuta da siero è stato dimostrato il **ruolo critico della permeabilità glomerulare** nel permettere il deposito degli immunocomplessi circolanti. Un meccanismo leucocitico-dipendente che coinvolge le piastrine, indipendente dall'attivazione del complemento, è responsabile dell'aumentata permeabilità glomerulare. Le piastrine sono attivate da un mediatore fosfolipidico sintetizzato dai leucociti, denominato *platelet-activating factor* (PAF). L'attivazione piastrinica durante il processo glomerulonefritico può favorire la liberazione di mediatori cationici che neutralizzano le cariche anioniche presenti sulla parete dei capillari e che funzionano da barriera selettiva per le macromolecole cariche negativamente, che sono respinte in circolo. Nella malattia da siero la riduzione delle cariche anioniche glomerulari può favorire la deposizione di immunocomplessi circolanti.

Le cariche anioniche glomerulari possono direttamente influenzare la deposizione degli immunocomplessi circolanti senza richiedere un'aumentata permeabilità glomerulare. In tal caso la deposizione avviene perché gli immunocomplessi hanno carica cationica e pertanto interagiscono con i siti anionici glomerulari presenti sui glicocalici dei podociti e nella membrana basale (lamina rara interna e lamina rara esterna). Sia la carica elettrica dell'antigene sia quella dell'anticorpo possono permettere l'interazione diretta con i siti anionici glomerulari. Pertanto, la carica netta degli immunocomplessi circolanti dipende sia dalle singole cariche di antigene e anticorpo sia dal loro rapporto.

La malattia acuta da siero si può osservare anche nell'uomo dopo la somministrazione di siero eterologo, per esempio quello antitetanico, a scopo profilattico. In questo caso l'anticorpo antitetano, ottenuto dal cavallo immunizzato, essendo una proteina eterologa funge da antigene e dà luogo alla formazione di anticorpi e immunocomplessi circolanti. La malattia molte volte presenta una sintomatologia

sfumata, caratterizzata da febbre e edemi palpebrali; in altri casi la febbre è elevata e l'edema, esteso al volto e agli arti inferiori, si associa a ematuria micro- o macroscopica, proteinuria modesta o elevata, oligoanuria o anuria e ipertensione arteriosa, assumendo un decorso rapidamente progressivo. Gli esami di laboratorio evidenziano incremento della creatininemia e azotemia, presenza di immunocomplessi circolanti, ipocomplementemia. Questi parametri nella gran parte dei pazienti si normalizzano gradualmente nelle settimane successive. La biopsia renale mostra una proliferazione endocapillare con presenza di numerosi neutrofili, monociti e macrofagi nei glomeruli e, all'immunofluorescenza, depositi di immunoglobuline G e complemento (C3) in sede sottoepiteliale e sottoendoteliale.

Un analogo aspetto patogenetico e clinico si riscontra nella glomerulonefrite acuta poststreptococcica e nelle forme postinfettive.

La **malattia cronica da siero** si determina nell'animale iniettando, a più riprese, proteine sieriche eterologhe. In questo caso è rilevante il rapporto tra antigene e anticorpo perché la malattia si verifica solo se c'è un lieve e prolungato eccesso di antigene che dà luogo alla produzione di immunocomplessi solubili con costante di sedimentazione 11-15 S. Essa è spesso a estrinsecazione nefrosica. Il quadro clinico evolve verso l'insufficienza renale se l'iniezione di proteine sieriche eterologhe è continua. Le lesioni glomerulari sono di diverso tipo: membranoso, nella forma attiva della nefrite sperimentale di Heymann, e membrano-proliferativo. Nel primo caso la localizzazione degli immunocomplessi è sottoepiteliale, nel secondo caso è mesangiale e sottoendoteliale.

Questa forma sperimentale trova il suo corrispettivo nelle glomerulonefriti croniche dell'uomo dove le lesioni istologiche e i quadri di immunofluorescenza sono diversi, mentre il quadro clinico può presentare o meno una sindrome nefrosica associata o non a insufficienza renale cronica.

Anche in un ceppo particolare di topo (NZBW) si verifica spontaneamente una **malattia da immunocomplessi**, con coinvolgimento renale, simile al lupus eritematoso sistemico. Le cause sono principalmente due:

- a) un'anomalia genetica che condiziona il sistema immunitario a produrre un'esagerata quantità di anticorpi;
- b) un agente virale che permette la liberazione e la modificazione di autoantigeni con produzione di autoanticorpi e quindi di immunocomplessi.

Altri modelli di glomerulonefrite da immunocomplessi sono stati ottenuti riproducendo nel topo, in maniera attiva e passiva, la nefropatia a depositi mesangiali di IgA, che si osserva nell'uomo con un'elevata frequenza (glomerulonefrite cronica di Berger). Gli immunocomplessi, formati *in vitro* o *in vivo* utilizzando dinitrofenolo (DNP) coniugato ad albumina bovina sierica (BSA) e IgA anti-DNP prodotte in topi affetti da mieloma (MOPC-135), si depositano a livello mesangiale determinando un tipico quadro di nefropatia a depositi di IgA, caratterizzato da proliferazione e aumento della matrice mesangiale. In questa patologia si è visto che solo le IgA polimere e non le monomere si depositano a livello mesangiale. Altri ricercatori hanno ottenuto quadri simili mediante la somministrazione di antigeni contenenti carboidrati per via venosa (destrano) o proteici per via orale (gammaglobulina bovina).

Diversi fattori influiscono sulla formazione degli immunocomplessi e sulla possibilità che essi si depositino a livello renale e sulle relative lesioni. Il destino dell'immunocomplesso è subordinato al suo volume, alla sua carica, alla sua composizione (rapporto tra antigene e anticorpo), al suo peso molecolare, al tipo di anticorpo e alla sua avidità, alla capacità di fissare il complemento, alla sua biodegradabilità. Inoltre fattori sistemici e glomerulari possono notevolmente influenzare il deposito di immunocomplessi a livello renale. Tra i fattori sistemici vanno ricordati il flusso ematico renale, l'attività del sistema fagocitico-monocitario, la saturabilità e la funzione del recettore per il C3b (CR1) presente sugli eritrociti.

I complessi costituiti da antigeni e anticorpi, in quantità equivalenti o in eccesso di anticorpi, sono voluminosi e per questo sono facilmente fagocitati dal sistema reticoloendoteliale, mentre i complessi piccoli, con eccesso di antigene (complessi solubili), persistono più a lungo in circolo e tendono a localizzarsi nel glomerulo, in particolar modo quelli con carica cationica. Tra i fattori glomerulari sono da tenere in considerazione le variazioni emodinamiche, le cariche anioniche presenti sulle cellule endoteliali, epiteliali e sulle lamine rare interne ed esterne, la permeabilità del glomerulo stesso, nonché l'attività mesangiale.

Un fattore che favorisce la deposizione degli immunocomplessi circolanti nel glomerulo è quello emodinamico perché i glomeruli, ricevendo un flusso sanguigno considerevole, funzionano da filtro di arresto per le macromolecole plasmatiche che pertanto si depositano in sede glomerulare. Inoltre nel glomerulo è presente il tessuto mesangiale che è capace di captare direttamente le macromolecole plasmatiche. Questo fattore può interferire favorendo più o meno la localizzazione degli immunocomplessi a livello glomerulare.

Un altro fattore è rappresentato dalla risposta dell'ospite che, se vigorosa, produce immunocomplessi con notevole eccesso di anticorpi che non si depositano; se moderata, determina la formazione di immunocomplessi in lieve eccesso di anticorpi che sono piccoli, solubili e si depositano nel mesangio o in sede sottoendoteliale o sottoepiteliale.

Il meccanismo con cui gli immunocomplessi si depositano in sede sottoepiteliale è oggi molto dibattuto. Infatti, mentre prima si pensava che gli immunocomplessi di basso peso molecolare, in quanto piccoli, potessero attraversare la membrana glomerulare e depositarsi a livello sottoepiteliale, oggi si è più propensi, in base ai dati della patologia sperimentale, ad accettare il meccanismo patogenetico della formazione *in situ*, non escludendo la possibilità del passaggio di immunocomplessi cationici o immunocomplessi formati da anticorpi a bassa avidità che attraversano la membrana basale.

Molti antigeni, esogeni ed endogeni, possono stimolare la produzione di anticorpi e la successiva formazione di immunocomplessi circolanti che, depositandosi nel glomerulo, determinano una glomerulonefrite (Tab. 7.1).

Lo studio patogenetico delle glomerulonefriti da immunocomplessi circolanti, quindi, deve essere rivolto alla caratterizzazione dell'immunocomplesso e all'identificazione dei suoi componenti. L'identificazione dell'antigene e della sua sorgente di produzione permetterebbe la sua eradicazione e la conseguente risoluzione della glomerulonefrite in quanto cesserebbero la produzione di anticorpi e la formazione di immunocomplessi nefritogeni.

B. Glomerulonefriti da immunocomplessi formati *in situ* a livello glomerulare

È possibile che gli immunocomplessi possano formarsi nel glomerulo, in quanto l'antigene, circolando, si localizzerebbe in un primo tempo in strutture glomerulari e successivamente si combinerebbe con anticorpi liberi circolanti. La tabella 7.2 elenca le varie forme di interazione tra anticorpi circolanti e antigeni fissi, mobili, secreti, endogeni o esogeni, presenti nei glomeruli, che possono dar luogo alle glomerulonefriti da depositi formati *in situ* in campo sperimentale e umano.

Tabella 7.1 Glomerulonefriti (GN) da immunocomplessi

Antigene esterno

- Malattia da siero

Antigene batterico o protozoiario

- GN poststreptococcica
- GN in endocardite batterica
- GN in shunt ventricoloatriale infetto
- GN luetica
- GN in toxoplasmosi
- GN in malaria quartana
- GN in schistosomiasi

Antigene virale

- Virus B dell'epatite
- Virus C dell'epatite
- Citomegalovirus

Antigene autologo

- Lupus eritematoso sistemico
- Artrite reumatoide
- Crioglobulinemia mista
- GN da antigeni tiroidei

Antigene neoplastico

- GN in carcinoma del colon
- GN in carcinoma bronchiale
- GN in carcinoma renale

Antigene sconosciuto

- Nefropatia primitiva a depositi mesangiali di IgA

Tabella 7.2 Glomerulonefriti (GN) da depositi formati *in situ*

1. Interazione tra anticorpi circolanti e antigeni (Ag) strutturali fissi del glomerulo
Ag di Goodpasture:
 - GN rapidamente progressiva di tipo I
 - GN di Goodpasture
2. Interazione tra anticorpi circolanti e antigeni glomerulari mobili
Ag citoscheletrici:
 - Nefrite di Heymann
 - GN membranosa idiopatica
3. Interazione tra anticorpi circolanti e antigeni secreti o rilasciati dalle cellule glomerulari residenti
Ag espressi:
 - Nefropatia membranosa nei ratti DZB esposti a HgCl_2
 - GN da anticorpi antilaminina
4. Interazione tra anticorpi circolanti e antigeni endogeni o esogeni non glomerulari ma impiantati
Ag impiantati:
 - GN proliferativa/essudativa endocapillare
 - GN membranosa
 - GN poststreptococcica
 - GN lupica

I fattori favorenti la formazione degli immunocomplessi a livello glomerulare sono:

1. l'alterata funzione del mesangio, che presenta una maggiore fissazione delle macromolecole circolanti;
2. una maggiore affinità degli antigeni a carica elettrica positiva verso le strutture glomerulari che hanno carica negativa;
3. alcuni antigeni hanno un'azione immunologica crociata con i normali costituenti della parete dei capillari glomerulari;
4. un'alterata distribuzione delle cariche elettriche negative sull'endotelio, sulla lamina rara interna ed esterna della membrana basale e sull'epitelio determina il passaggio transcapillare delle macromolecole potenzialmente antigeniche che si localizzano in sede sottoepiteliale.

La penetrazione nell'organismo di un'eccessiva quantità di antigeni associata a una ritardata risposta immune può facilitare l'impianto dell'antigene a livello glomerulare con successiva formazione di anticorpi. Tale evenienza si può verificare con **antigeni** estranei all'organismo (**eterologhi**) oppure provenienti dall'organismo (**autologhi**).

Il primo modello sperimentale indotto da antigeni eterologhi è rappresentato dalla **glomerulonefrite di Heymann** che è caratterizzata da depositi sottoepiteliali, come quelli che si osservano nella glomerulonefrite membranosa dell'uomo.

Vi sono due possibilità di indurre nel ratto questa malattia. La prima è quella originale, ovvero la **forma attiva** (Fig. 7.8), che consiste nella somministrazione di un omogenato di corteccia renale in associazione all'adiuvante di Freund nell'animale; ciò provoca la formazione di anticorpi contro gli antigeni renali. È stato osservato che tali anticorpi reagiscono con l'antigene gp 330, che inizialmente fu individuato sull'orletto a spazzola delle cellule tubulari prossimali e successivamente anche nel reticolo endoplasmatico e nell'apparato di Golgi delle cellule glomerulari epiteliali, precisamente nelle rientranze dei podociti rivolte verso la lamina rara esterna; ciò spiega la sede sottoepiteliale degli immunodepositi che si osservano nella glomerulonefrite di Heymann. Il gp 330 (detto Megalin) è un recettore endocitico che è capace di legare anche le α_2 -macroglobuline e le LDL. Infatti, recentemente è stato rilevato che nella nefrite di Heymann non sono presenti solo anticorpi anti-gp 330, ma anche altri anticorpi, tra cui quello contro il recettore 1 del complemento che ha un ruolo chiave nell'attivazione del complemento. A seguito della formazione *in situ* degli immunocomplessi.

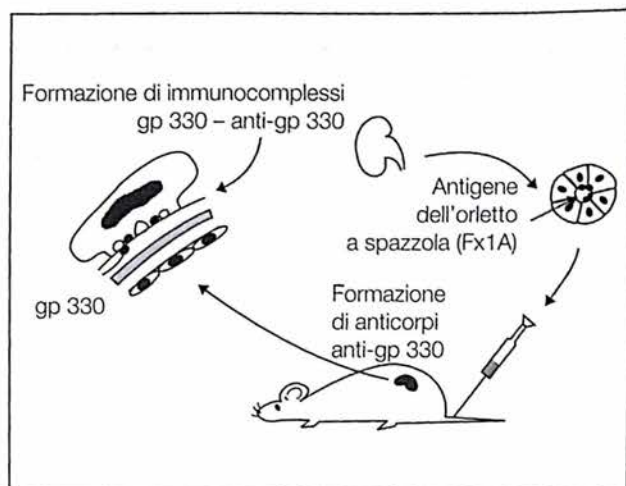


Figura 7.8 Glomerulonefrite sperimentale di Heymann (*forma attiva*) indotta nel ratto dopo iniezioni di un antigene ottenuto dall'orletto a spazzola del tubulo renale prossimale (Fx1A). Gli anticorpi, diretti verso questo antigene e prodotti nel topo, si depositano a livello glomerulare in sede sottoepiteliale perché reagiscono con un antigene analogo presente sulla superficie delle cellule epiteliali (gp 330). In tal modo si ottiene una glomerulonefrite membranosa, molto simile a quella umana.

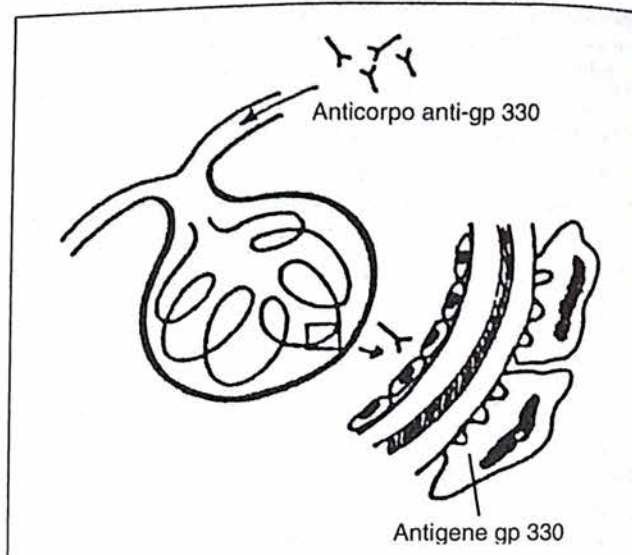


Figura 7.9 Glomerulonefrite sperimentale di Heymann (*forma passiva*). La somministrazione diretta di anticorpi anti-gp 330 nel ratto è seguita dalla loro localizzazione in sede sottoepiteliale. Essi reagiscono con l'antigene gp 330 (megalina) presente sulla superficie delle cellule epiteliali formando in questa sede gli immunocomplessi.

dopo 6-8 settimane compare una proteinuria persistente. La seconda possibilità è rappresentata dalla *forma passiva* in cui la somministrazione di anticorpi anti-gp 330 di tipo IgG nel ratto comporta il loro passaggio attraverso la membrana basale e l'immediata fissazione e reazione con l'antigene gp 330 che è una glicoproteina presente sui podociti; la comparsa della proteinuria avviene in pochi giorni (Fig. 7.9).

La lesione glomerulare nella glomerulonefrite di Heymann è identica a quella della *glomerulonefrite membranosa*; essa comporta un ispessimento della membrana basale glomerulare, con una minima infiltrazione o proliferazione cellulare e un diffuso deposito sottoepiteliale di immunoglobulina G e complemento.

Tuttavia non sono stati ancora effettuati studi atti a dimostrare la possibilità che, nella glomerulonefrite membranosa umana, anticorpi diretti contro antigeni delle cellule epiteliali possano avere un ruolo nefritogeno.

La glomerulonefrite da anticorpi antimembrana basale glomerulare si può provocare nell'animale somministrando un antisiero contenente anticorpi omologhi o eterologhi antimembrana basale glomerulare. La *glomerulonefrite di Masugi* (Fig. 7.10) è indotta nel topo iniettando anticorpi eterologhi antimembrana basale glomerulare presenti nel siero di un coniglio che li ha prodotti dopo ripetute iniezioni di estratti di rene. La *glomerulonefrite di Steblay* si ottiene somministrando al topo estratti omologhi o eterologhi di membrana basale glomerulare associati all'adiuvante di Freund. Dopo un certo numero di iniezioni si ha la formazione degli anticorpi antimembrana basale glomerulare che reagiscono con gli antigeni della membrana basale.

In questi due quadri sperimentali si osserva una glomerulonefrite proliferativa con ematuria e proteinuria, insufficienza renale e, in alcuni casi, sindrome nefrosica. La lesione glomerulare è in sede endo- ed extracapsulare, con abbondanti depositi di fibrina nello spazio capsulare e notevole proliferazione delle cellule epiteliali. L'immunofluorescenza mostra un deposito lineare di IgG e C3 lungo la membrana basale.

La glomerulonefrite da anticorpi antimembrana basale glomerulare ha nell'uomo il suo corrispettivo nella *sindrome di Goodpasture* che si osserva con relativa frequenza (<5% delle nefropatie). Gli anticorpi antimembrana basale glomerulare, circolanti o depositati lungo il decorso della membrana basale, sono stati evidenziati con la tecnica dell'immunofluorescenza anche in altre forme di glomerulonefrite umana, specialmente nella glomerulonefrite lupica dove i depositi lineari si possono riscontrare anche a livello del tubulo.

Alcuni Autori hanno dimostrato che le immunoglobuline aggregate, intrappolate nel mesangio, possono servire come antigeni che, venendo a contatto con anticorpi antimmunoglobuline presenti in circolo, danno

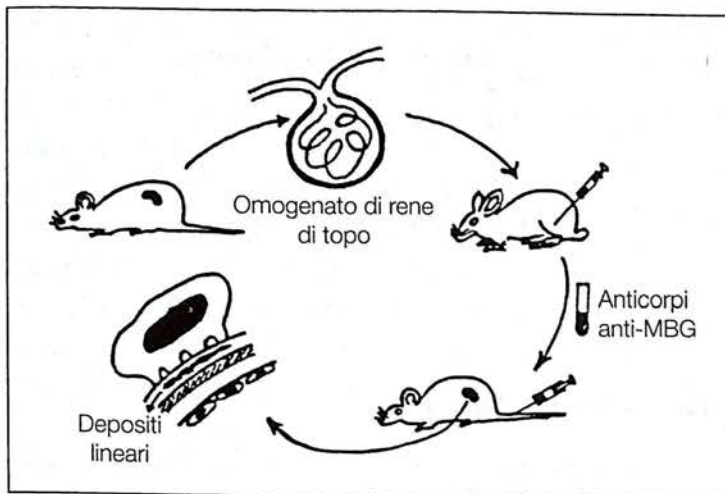


Figura 7.10 Glomerulonefrite sperimentale di Masugi indotta nel topo dopo somministrazione di siero di coniglio contenente anticorpi eterologhi antimembrana basale (anti-MBG) del glomerulo. Gli anticorpi nel coniglio sono stati indotti con ripetute somministrazioni di omogenato di rene di topo. Gli anticorpi antimembrana basale si depositano nella membrana basale del glomerulo di topo dando luogo a una glomerulonefrite con depositi lineari all'immunofluorescenza. Una glomerulonefrite analoga, che si osserva nell'uomo, è la sindrome di Goodpasture.

luogo alla formazione in loco di immunocomplessi. Infatti è stato suggerito che, nella **malattia autoimmune dei topi del ceppo NZBW**, che presenta un disordine analogo a quello del **lupus eritematoso sistemico** nell'uomo, il DNA alterato si legherebbe alla membrana basale glomerulare e funzionerebbe da antigene impiantato capace di reagire con anticorpi anti-DNA presenti in circolo.

Inoltre, anche nella **glomerulonefrite poststreptococcica**, per esempio, si potrebbe avere un diretto legame dell'antigene al glomerulo. Sono stati identificati alcuni antigeni streptococcici che sono capaci di legarsi al glomerulo in una fase molto precoce della malattia.

È stato visto che alcune lectine, per esempio la concanavalina A che ha la capacità di legarsi ai componenti di carboidrato, si legherebbero ad alcuni componenti della membrana basale glomerulare suggerendo la possibilità di altre forme di legame fisico-chimico, oltre a quelle di carica.

La ferritina cationica, le IgG e IgM umane, l'ovalbumina, l'albumina bovina sierica sono capaci di legarsi alle cariche anioniche della parete glomerulare e di reagire, successivamente, con anticorpi circolanti determinando la formazione degli immunocomplessi *in situ*.

Un altro esempio di possibile formazione di immunocomplessi a livello glomerulare potrebbe essere la reazione di anticorpi anti-idiotipo o di fattore reumatoide con gli immunocomplessi che si sono depositati precedentemente nelle strutture glomerulari.

Infine, gli immunocomplessi solubili, che si depositano nel glomerulo, sono in equilibrio dinamico con l'antigene e l'anticorpo presenti in circolo e per questo possono rappresentare un deposito continuo per la formazione *in situ* di altri immunocomplessi.

C. Glomerulonefriti da ipersensibilità cellulo-mediata

Il coinvolgimento di questa forma di immunità si osserva in alcuni tipi di nefropatia come la sindrome nefrosica a lesioni minime e le glomerulonefriti necrotizzanti e proliferative extracapillari (pauci-immuni).

Cellule T e macrofagi esprimenti le molecole HLA-DR sono normalmente presenti nei glomeruli. Anche le cellule residenti, come i podociti, esprimono sulla loro superficie numerose proteine transmembrana appartenenti alla famiglia delle integrine che permettono di interagire con la membrana basale. Queste molecole recettoriali condizionano la funzione dei podociti. È stato dimostrato sperimentalmente che anticorpi non fissanti il complemento, diretti contro queste integrine o contro antigeni della membrana basale, possono indurre proteinuria e distacco focale dei podociti dalla membrana basale. Un meccanismo di questo genere è stato dimostrato nella **sindrome nefrosica da aminonucleoside** indotta nel ratto e ipotizzato nella glomerulonefrite a lesioni minime umana. È stato evidenziato che una citochina prodotta da un **ibridoma a cellule T** derivato da un paziente con sindrome nefrosica a lesioni minime era in grado di indurre, se iniettata nei ratti, il distacco dei podociti, la ridistribuzione dei siti anionici glomerulari e la proteinuria. Questi effetti

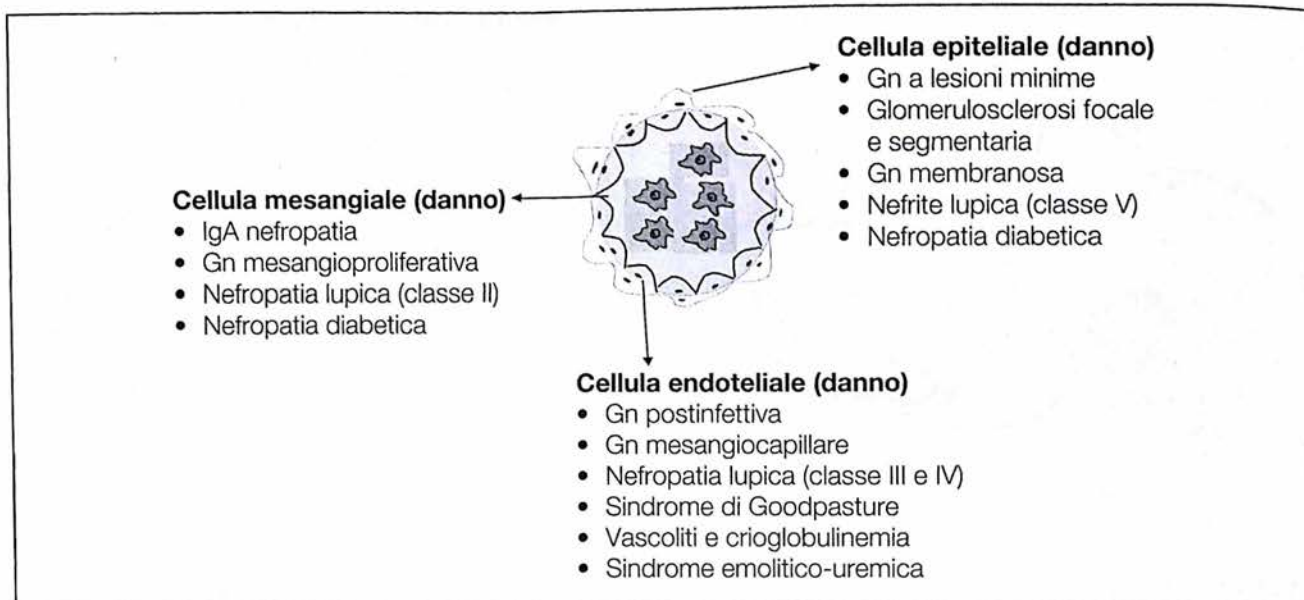


Figura 7.11 Ruolo delle cellule renali residenti. Per la spiegazione vedi testo.

sono dovuti a una stimolazione del citoscheletro dei podociti con ridistribuzione delle integrine e distacco dei podociti dalla membrana basale. È stato ipotizzato che una linfocina chiamata “*soluble immune response suppressor*”, prodotta da linfociti T suppressor di pazienti con glomerulonefrite a lesioni minime dopo stimolazione con interferone, sia responsabile della disfunzione dei podociti con incremento della permeabilità glomerulare.

Il coinvolgimento dell'ipersensibilità cellulo-mediata nella *glomerulonefrite a lesioni minime* è dimostrato indirettamente dalle remissioni della malattia in occasione dell'insorgenza di morbillo, che deprime questo tipo di immunità, nonché dall'associazione della glomerulonefrite con linfomi e sindromi da immunodeficienza che coinvolgono l'ipersensibilità cellulo-mediata.

Anche nelle *glomerulonefriti pauci-immuni* è presente una prevalente attivazione dell'immunità cellulo-mediata con presenza di linfociti T attivati e macrofagi. È stato dimostrato che cellule mononucleate periferiche del sangue di pazienti con sindrome di Wegener possono proliferare *in vitro* in presenza di antigeni c-ANCA. Ciò conferma l'attivazione a livello renale dei linfociti e dei macrofagi.

Ruolo delle cellule renali residenti

I tre tipi di cellule che compongono il glomerulo sono direttamente esposte alla deposizione degli immunocomplessi. Le cellule epiteliali insieme alla membrana basale regolano il passaggio delle proteine plasmatiche e dei soluti, pertanto la deposizione degli immunocomplessi in sede sottoepiteliale o la fusione dei podociti causa un'alterazione del filtro glomerulare e la comparsa della proteinuria. La deposizione degli immunocomplessi in sede sottoendoteliale di anticorpi o l'attivazione della coagulazione nella stessa sede causano la proliferazione delle cellule endoteliali e necrosi seguite da accumulo di leucociti e rottura della membrana basale. La deposizione di immunocomplessi in sede mesangiale causa una proliferazione ed espansione delle cellule mesangiali che porta all'ematuria, proteinuria e danno renale (Fig. 7.11).

MECCANISMI DI PROGRESSIONE DEL DANNO RENALE

Le cause che determinano un danno glomerulare sono variabili e differenti. Esse producono lesioni immunoistologiche di vario tipo che permettono di differenziare tra loro le varie forme di glomerulonefrite. Tuttavia, nella gran parte di esse, una volta manifestatasi la lesione glomerulare il danno renale prosegue attraverso il coinvolgimento delle strutture anatomiche viciniori, che sono i tubuli e l'interstizio. L'importante ruolo svolto da queste due strutture è dimostrato dalla prognosi più

severa che presenta una glomerulonefrite quando il coinvolgimento renale, anche se in prima istanza interessa maggiormente i glomeruli, si estende ai tubuli e all'interstizio. In questi casi il processo di fibrosi inizia a livello glomerulare e si estende alle altre strutture indipendentemente dall'evento iniziale. Ciò determina la fibrosi renale, con il graduale e progressivo deterioramento della funzione d'organo, a cui consegue l'uremia terminale.

In questo ultimo decennio gli studi sperimentali e clinici sono stati rivolti alla conoscenza dei meccanismi patogenetici che sono responsabili della progressione del danno renale nelle glomerulonefriti; inoltre, notevoli sforzi sono stati compiuti per valutare l'effetto terapeutico di alcuni farmaci, tra cui gli ACE-inibitori, al fine di rallentare la progressione del danno renale nei pazienti con glomerulonefriti croniche.

Meccanismi di difesa a livello glomerulare

L'estensione del danno glomerulare è la risultante di un alterato equilibrio tra meccanismi di offesa e meccanismi di difesa: la prevalenza di questi ultimi determina la risoluzione del processo flogistico e la persistenza dei primi causa la cronicizzazione e l'estensione del processo infiammatorio dai glomeruli alle strutture circostanti. Quando l'infiammazione inizia, i glomeruli sono invasi dai **fattori di offesa** (linfociti e citochine infiammatorie), che richiamano i macrofagi attivati. Nello stesso momento si attivano i **meccanismi di difesa** che tendono a limitare il danno (Fig. 7.12); infatti le cellule residenti attivate producono inibitori per le citochine, per i fattori di crescita, per il complemento e altri sistemi, elencati nella tabella 7.3. I meccanismi di difesa, che tendono a limitare il danno, agiscono a diverso livello per bloccare tutti i meccanismi di offesa rappresentati da

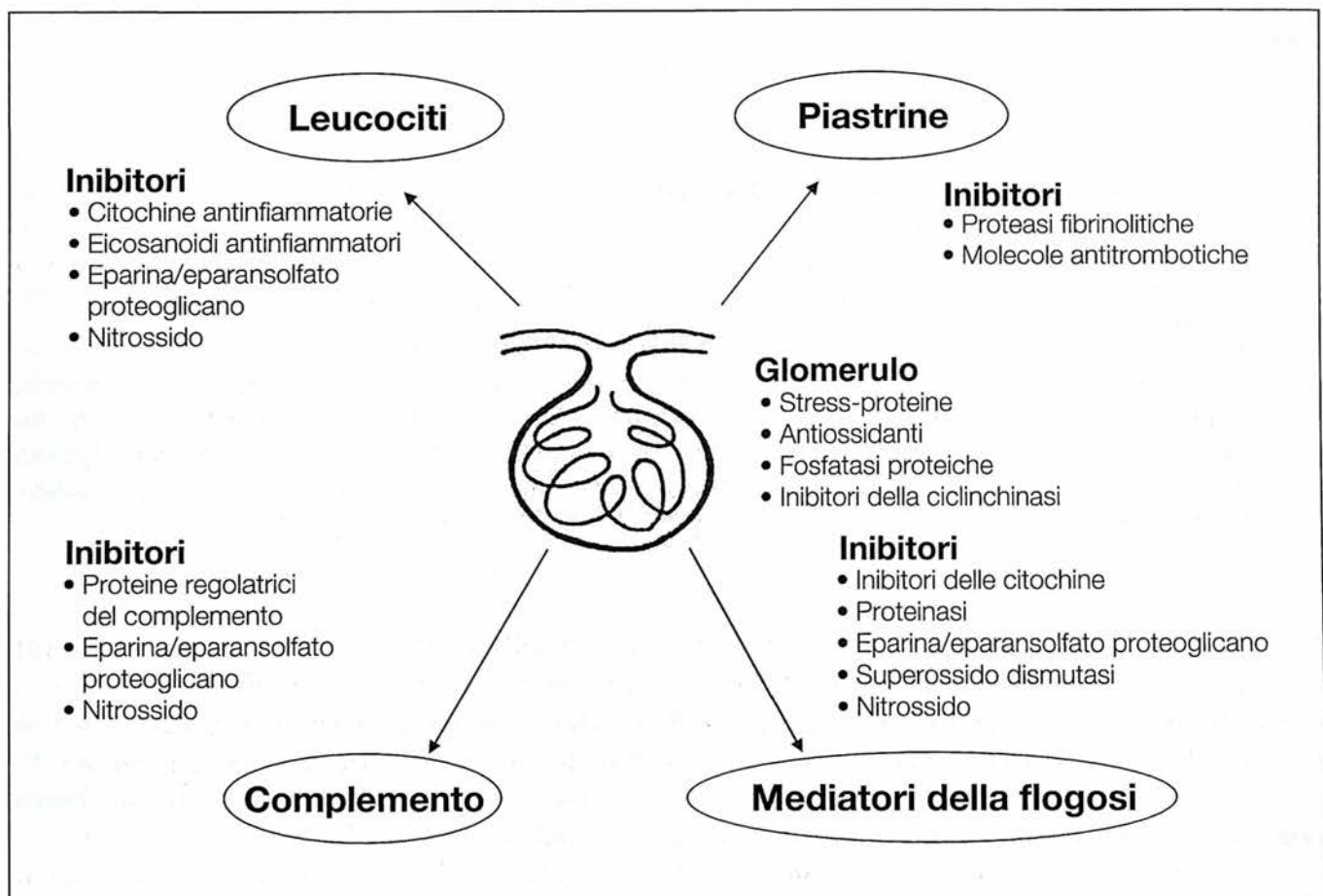


Figura 7.12 I meccanismi di difesa che scattano a livello glomerulare sono rappresentati dalla produzione, da parte delle cellule residenti, di inattivatori che tentano di limitare gli effetti offensivi dei leucociti, delle piastrine, del complemento e dei mediatori della flogosi come le citochine.

Tabella 7.3 Molecole di difesa che tendono a limitare l'espansione del processo infiammatorio dai glomeruli alle altre strutture

MECCANISMI DI DIFESA EXTRACELLULARE E DI SUPERFICIE		
Inibitori delle citochine - IL-1ra - STNFR - SPARC - Decorina	Inibitori del complemento - DAF - CR1 - MCP - CD59 - Crry - C1-inibitore - Fattore H - Vitronectina - Clasterina	Inibitori delle proteine - TIMP - Cristatina
Citochine antinfiammatorie - TGF-β-1 - IL-4 - IL-6 - IL-10 - IL-13 - LIF	Eicosanoidi antinfiammatori - Prostaglandina E2 - Prostaglandina I2 - Lipossina A4 - Lipossina B4	Matrice extracellulare - Matrice mesangiale - Eparina - Eparin-solfato proteoglicano
Nucleotidasi ATP/ADPasi	Molecole antitrombotiche - Trombomodulina - Inibitore del fattore tissutale - Attivatore del plasminogeno tissutale - Attivatore del plasminogeno (urochinasi)	Antiossidanti Superossido-dismutasi extracellulare
Proteine da shock caldo - HSP90 - HSP70 - HSP60 - HSP27 - Emossigenasi-1	Altri Ossido nitrico	Fosfatasi proteiche - MKP-1 - PAC-1 - B23 - PTPγ - RPTP-BK - GLEPP1
	Antiossidanti - Superossidasi-dismutasi - Catalasi - Glutathione-perossidasi	
	Inibitori della ciclinchinasi - p21 - p27	

Modificata da: M. Kitamura, L.G. Fine

ATP/ADPasi: adenosintrifosfatasi e adenosindifosfatasi; CR1: recettore 1 del complemento; Crry: recettore del complemento correlato al gene y; DAF: fattore accelerante di decadimento; GLEPP1: proteina 1 dell'epitelio glomerulare; HSP: proteine da shock a caldo; IL: interleuchina; IL-1ra: antagonista del recettore IL-1; LIF: fattore inibitore della leucemia; MCP: cofattore proteico di membrana; MKP-1: MAP chinasi fosfatasi-1; PTP γ : protein-tirosinfosfatasi γ ; RPTP-BK: recettore tipo protein-tirosinfosfatasi nel cervello e nel rene; SPARC: proteina acidica secreta e ricca di cisteina; sTNFR: recettore solubile del *tumor necrosis factor*; TGF- β : fattore di crescita tumorale.

leucociti, piastrine, sistema del complemento e mediatori della flogosi. La difesa agisce sia a livello extracellulare che intracellulare e contribuisce alla risoluzione del processo infiammatorio.

Purtroppo, nella maggior parte delle glomerulonefriti umane il fattore eziopatogenetico iniziale e probabilmente altri fattori non ben noti portano alla continua prevalenza dei meccanismi di offesa, che permettono l'estensione del processo infiammatorio dai glomeruli ai tubuli e all'interstizio con conseguente riduzione progressiva della funzione renale.

Progressione del danno glomerulare

Il danno renale è l'espressione di una risposta immune a un antigene "self" o estraneo all'organismo. Questa risposta immunologica coinvolge sempre i linfociti T ed è in alcuni casi prevalentemente cellulo-mediata (ipersensibilità di tipo ritardato), mentre in altri è caratterizzata da una note-

vole produzione di anticorpi o da una risposta allergica. Questi due tipi di risposta sono mediati da differenti sottopopolazioni di linfociti T. I linfociti Th₁ sono prevalentemente coinvolti nella risposta cellulo-mediata, con la produzione di alcune citochine come l'interferone γ (IFN- γ), l'interleuchina-2 (IL 2) e il *tumor necrosis factor* β (TNF- β). Questa risposta è caratterizzata dall'attivazione dei Th₁ e dalla produzione di IgG (sottoclassi IgG1, IgG3), che favoriscono la fissazione del complemento e l'opsonizzazione. Nel secondo caso, sono coinvolti prevalentemente i linfociti Th₂, con la produzione di IL4, IL-5 e IL-13. Queste citochine agiscono anche come modulatori della risposta indotta dai Th₁. Nel secondo caso si può avere anche il coinvolgimento delle mastcellule, con produzione di IgE e maggiore sintesi di IgG4.

Il **coinvolgimento dei linfociti Th**, si osserva in alcune forme di glomerulonefrite, quali la glomerulonefrite rapidamente progressiva, la glomerulonefrite da anticorpi anti-MBG, la glomerulonefrite ANCA-positiva e la glomerulonefrite membranoso-proliferativa, mentre i **linfociti Th**, partecipano prevalentemente nella glomerulonefrite a lesioni minime, nella glomerulonefrite membranosa e nella IgA nefropatia. Il coinvolgimento di entrambe le sottopopolazioni Th si osserva nella glomerulonefrite lupica (vedi Fig. 7.2). Queste conclusioni provengono da studi sperimentali e clinici. Tuttavia, questi dati sono in corso di rivalutazione alla luce di nuovi studi che identificano in modo più preciso il tipo di popolazione cellulare frequentemente coinvolto. La partecipazione dei linfociti Th continua irreversibilmente anche nel processo flogistico cronico, che dal glomerulo si estende alle altre strutture del parenchima renale.

Sono state avanzate diverse ipotesi per spiegare lo sviluppo della glomerulosclerosi. Gli studi morfologici dimostrano che la glomerulosclerosi è caratterizzata dalla deplezione delle cellule glomerulari e dall'accumulo di matrice extracellulare, costituita prevalentemente dalle seguenti proteine: collagene di tipo I, III e IV, fibronectina, laminina e proteoglicani. La produzione di citochine e fattori di crescita da parte delle cellule non residenti (che infiltrano l'area glomerulare) e delle cellule residenti causa uno stato infiammatorio cronico mesangiale, che induce una progressiva sclerosi dell'area mesangiale sino alla glomerulosclerosi globale. In questo processo, PDGF e TGF- β svolgono un ruolo patogenetico importante. Infatti, è stato dimostrato che l'infusione intrarenale di PDGF in associazione con dosi sublitiche di siero anti-Thy 1 stimola la proliferazione delle cellule mesangiali inducendo nel loro citoplasma la formazione di **α -smooth muscle actin** (α SMA), un marker di attivazione cellulare. Inoltre, si è osservato che la transfezione *in vivo* di TGF- β stimola le cellule mesangiali a sintetizzare e rilasciare proteine della matrice extracellulare. Altri studi hanno dimostrato che il TGF- β si localizza insieme all' α SMA ed è correlato con i depositi glomerulari di collagene di tipo I e III. L'accumulo di matrice extracellulare è maggiormente accentuato dall'effetto soppressivo del TGF- β sulle proteasi e stimolante sugli inibitori delle proteasi, determinando una ridotta digestione della matrice extracellulare. Nella glomerulosclerosi si osservano anche cambiamenti quantitativi e qualitativi dell'espressione delle proteine che compongono la matrice extracellulare. In aggiunta, è stata osservata e descritta un'alterata espressione e/o affinità di alcuni recettori della matrice: ciò faciliterebbe l'accumulo di collagene, laminina e fibronectina nelle lesioni che diventano sclerotiche.

Nelle **glomerulonefriti primitive** l'evento iniziale, che attiva localmente le citochine e i fattori di crescita, è scatenato dalla deposizione degli immunocomplessi circolanti o dalla loro formazione *in situ* e conseguente attivazione del sistema del complemento. Comunque, una volta che il processo immunoflogistico si è avviato, altri fattori come l'iperlipidemia, l'ipertensione arteriosa e il danno renale contribuiscono alla glomerulosclerosi. Infatti si è osservato che le LDL ossidate e l'angiotensina II determinano un'attivazione chemiotattica dei monociti-macrofagi nell'ambito del glomerulo, con produzione di MCP-1, mentre le stesse LDL possono stimolare la produzione locale di PDGF e TGF- β responsabili della deposizione di collagene.

Un'altra ipotesi, suggerita da Kriz, riguarda l'importante ruolo svolto dai podociti. Ogni lesione iniziale causa un distacco di questi dalla membrana basale dei capillari glomerulari, con denudamento della parete vasale e successiva adesione alla parete stessa della capsula di Bowman. Ciò è causato anche dal danno mesangiale, che riduce il supporto strutturale su cui la matassa glomerulare si regge; pertanto le anse glomerulari sono spinte verso la capsula di Bowman. Questo spostamento verso la periferia delle anse è facilitato dal ridotto supporto dei podociti che si sono distaccati. In questo caso il processo di scler-

rosi non è l'espressione di una proliferazione, ma l'effetto collassante delle anse glomerulari con scomparsa degli elementi cellulari e accumulo di materiale ialino. Infatti, il destino del glomerulo con iniziale sclerosi segmentaria è caratterizzato da un'estensione del processo sclerotico a tutta la membrana basale glomerulare, seguita da migrazione e colonizzazione dei fibroblasti corticali e conseguente deposizione di tessuto fibroso.

Le glomerulonefriti acute postinfettive hanno una buona prognosi a distanza nella gran parte dei pazienti, con completa risoluzione del processo flogistico a livello glomerulare. In alcuni casi possono residuare ipertensione e/o proteinuria persistente di entità lieve o media. L'incidenza d'insufficienza renale cronica oscilla tra lo 0 e il 20%. Questa ampia variabilità è dovuta a diversi fattori: diagnosi istologica non corretta in passato, differenze razziali, episodi sporadici o epidemici di glomerulonefriti postinfettive, specie quelle causate da streptococco.

La glomerulonefrite rapidamente progressiva ha una prognosi severa perché è caratterizzata da un rapido declino della funzione renale, che può portare all'uremia terminale in pochi giorni o settimane. Fortunatamente la frequenza di questa forma di glomerulonefrite è molto bassa; nel registro italiano essa oscilla dal 3,6 al 6,1% di tutte le forme di glomerulonefriti primitive. La lesione istopatologica principale è rappresentata dalla formazione di semilune (*crescents*), che provengono dalla proliferazione dell'epitelio parietale della capsula di Bowman e dall'accumulo di monociti. Questa forma di glomerulonefrite può sovrapporsi ad altre forme di glomerulonefriti primitive (membranosa, membrano-proliferativa, IgAN) e secondarie (lupus eritematoso sistemico, crioglobulinemia, vascolite). La prognosi della glomerulonefrite rapidamente progressiva è subordinata all'entità numerica dei glomeruli coinvolti dalle semilune; maggiore è il numero dei glomeruli interessati, più severa è la prognosi.

La sindrome nefrosica, caratterizzata da proteinuria grave (>3 g/die), è presente in diverse forme di glomerulonefriti primitive e secondarie. Tra le forme primitive sono da considerare la glomerulonefrite a lesioni minime, la glomerulosclerosi focale, la glomerulonefrite membranosa e la glomerulonefrite membrano-proliferativa. A eccezione di pochi casi di glomerulonefrite a lesioni minime, i pazienti con le altre forme di glomerulonefrite presentano una graduale riduzione della funzione renale che, in un tempo variabile da malattia a malattia e da paziente a paziente, porta all'insufficienza renale cronica terminale. In queste forme di glomerulonefrite, alla lesione glomerulare segue il coinvolgimento dei tubuli e dell'interstizio. Nelle forme secondarie la lesione glomerulare è sempre attiva perché le cause sistemiche, quali il diabete mellito, le vascoliti o le crioglobulinemie, esercitano un'azione lesiva continua sui glomeruli, da cui le lesioni si estendono secondariamente anche ai tubuli e all'interstizio.

In conclusione, per alcune forme (glomerulonefrite a lesioni minime, IgAN con danno glomerulare lieve) si ha la risoluzione del processo flogistico dopo terapia o la localizzazione del danno lieve esclusivamente a livello glomerulare; per tutte le altre forme di glomerulonefrite la progressione del danno renale procede attraverso il coinvolgimento dell'area tubulo-interstiziale, le cui cellule rivestono il ruolo principale. In questi casi il grado di coinvolgimento dell'area tubulo-interstiziale interessata dal processo flogistico è correlata al grado di funzione renale.

Progressione del danno tubulo-interstiziale

Al danno glomerulare segue un processo infiammatorio che interessa il compartimento tubulo-interstiziale. A tale proposito sono stati proposti *due differenti modelli patogenetici* (Fig. 7.13). Lan, Nikolic-Patterson e Atkins suggeriscono che la propagazione dello stimolo infiammatorio dal glomerulo all'interstizio avvenga a livello dell'area ilare del glomerulo. Le citochine prodotte dalle cellule mononucleate presenti nell'area glomerulare si diffonderebbero attraverso l'ilo nell'interstizio e stimolerebbero le cellule tubulari a produrre altre citochine, chemochine e fattori di crescita, amplificando in questo modo il processo infiammatorio. Altri Autori sostengono che la proteinuria, conseguente al danno glomerulare, sarebbe in grado di stimolare le cellule tubulari a produrre tali mediatori. Rubin-Kelly e Jevnikar hanno dimostrato che il riassorbimento delle proteine urinarie a livello del tubulo prossimale induce un'attivazione lisosomiale con conseguente presentazione dell'antigene proteico ai linfociti T helper presenti nell'interstizio e successiva pro-

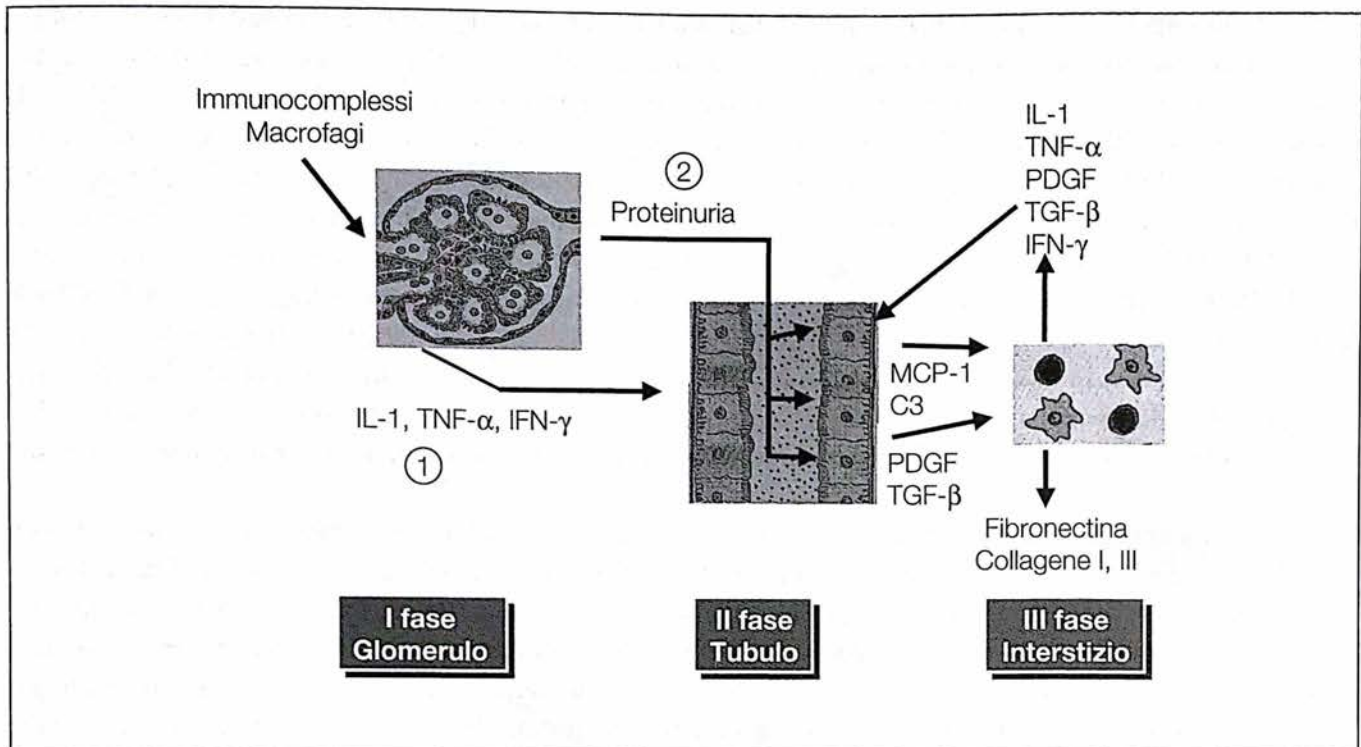


Figura 7.13 I due modelli patogenetici di interessamento del tubulo-interstizio. Nel caso ① le citochine provenienti dall'ilo glomerulare si diffondono nell'interstizio e stimolano le cellule tubulari in sede baso-laterale. Nel caso ② la proteinuria stimola le cellule tubulari prossimali in sede apicale. In entrambi i casi le cellule tubulari producono citochine, fattori di crescita, chemochine e fattori del complemento.

duzione di citochine. Remuzzi et al. sostengono che la proteinuria attiverrebbe la trascrizione del fattore NF-κB nelle cellule tubulari, con successivo aumento dell'espressione di geni proinfiammatori, che produrrebbero mediatori della flogosi in grado di richiamare cellule infiammatorie nell'interstizio.

In entrambe le teorie, l'**infiltrato tubulo-interstiziale** che conseguirebbe alla produzione locale di mediatori della flogosi da parte delle cellule tubulari, sarebbe responsabile della progressione del danno renale nella glomerulonefrite cronica. Infatti, molti studi hanno dimostrato una stretta correlazione tra atrofia tubulare, fibrosi interstiziale ed estensione dell'infiltrato interstiziale.

Studi effettuati sugli animali con diverse forme di nefropatia hanno dimostrato che l'**accumulo di proteine**, filtrate dal glomerulo, nel citoplasma delle cellule tubulari prossimali determina lesioni della membrana basale su cui le cellule poggiano e il loro passaggio nell'interstizio, a cui segue un'intensa risposta infiammatoria.

Il riassorbimento delle proteine urinarie a livello tubulare prossimale avviene a bassa capacità in condizioni di proteinuria fisiologica, mentre la capacità aumenta in presenza di quantità più elevate. In questa seconda condizione, che è quella patologica, si è rilevato in studi sperimentali effettuati su cellule tubulari che esse modificano il loro fenotipo e producono una grande quantità di endotelina-1 e di RANTES. Gli stessi studi dimostrano che le cellule mantengono la loro polarità, ma la massima secrezione avviene a livello basolaterale: *in vivo* ciò determinerebbe il rilascio di tali sostanze nell'interstizio con conseguente migrazione di macrofagi e linfociti T.

Nelle urine proteinuriche si osserva un'elevata concentrazione di fattori di crescita (EGF-1, HGF, TGF-β) che sono bioattivi sulle cellule tubulari prossimali, dal momento che esse presentano sulla superficie i recettori specifici. Ciò comporta l'attivazione apicale delle cellule tubulari e la successiva produzione, in sede basolaterale, di chemochine (MCP-1, RANTES).

Un ruolo importante nella progressione del danno a livello tubulo-interstiziale è svolto da alcuni componenti del *sistema renina-angiotensina* (SRA). Numerosi studi, eseguiti in questa ultima decade, hanno dimostrato che in aggiunta al SRA sistemico, costituito dall'apparato intraglomerulare, esiste un SRA locale renale che modula il trasporto di ioni, la crescita cellulare e la sintesi di collagene, la gluconeogenesi e l'ammoniogenesi. Molti studi hanno altresì dimostrato che la produzione renale di angiotensina II è dovuta a una sintesi locale di angiotensinogeno, renina ed enzima di conversione dell'ACE. Infatti la capacità di sintesi di questi fattori da parte delle cellule tubulari è dimostrata dalla presenza dell'RNA messaggero specifico nelle cellule. In presenza di un'elevata concentrazione di proteine nelle urine si ha una maggiore produzione locale di angiotensina II e dei suoi metaboliti. Studi *in vitro* hanno dimostrato che questo fattore di crescita e un suo metabolita (angio IV) sono in grado di indurre le cellule tubulari prossimali a sintetizzare TGF- β e PAI-1, responsabili dei processi di fibrosi. La presenza dei recettori specifici per l'angio II e alcuni suoi metaboliti sulle cellule tubulari prossimali spiega il ruolo di questi fattori di crescita nella progressione del danno renale.

Anche i *componenti del complemento* (C3, C5, C8) che passano attraverso il filtro glomerulare possono stimolare le cellule tubulari. L'escrezione urinaria di C5b-9 è notevolmente aumentata nella glomerulosclerosi focale e nella nefropatia diabetica. La sua presenza nelle urine è anche dovuta a un'attivazione intratubulare del complemento urinario, che può essere legata sia a un'aumentata produzione di ammonio sia a un'elevata presenza di fattore D nelle urine. Per contro, esistono anche meccanismi di difesa nelle urine per evitare l'attivazione del complemento; essi sono rappresentati dall'elevata concentrazione di urea e dalla presenza di proteine regolatrici (MCP, DAF, HRF20). Pertanto, un alterato equilibrio tra fattori del complemento e proteine regolatrici, insieme ad altri fattori urinari, portano all'azione citotossica del complemento sulle cellule tubulari. Infatti, è stata dimostrata la presenza di C3 sulla superficie luminale delle cellule tubulari nei ratti con nefropatia indotta da puromicina. L'accumulo di C5b-9 sulla membrana plasmatica delle cellule tubulari prossimali è seguito dalla produzione di radicali liberi dell'ossigeno e dal richiamo di cellule infiammatorie nell'interstizio. Le cellule tubulari producono TGF- β che, legandosi agli specifici recettori presenti sui fibroblasti interstiziali, induce la produzione di proteine della matrice extracellulare. Il complemento può agire a livello renale perché può essere prodotto localmente dalle cellule residenti e infiammatorie stimulate dalle citochine.

L'infiltrato tubulo-interstiziale è costituito da una popolazione cellulare dinamica e attiva, prevalentemente formata da monociti e linfociti T che rilasciano *ROS, citochine, fattori di crescita e autacoidi* in grado di attivare e danneggiare le cellule tubulari e interstiziali adiacenti. Alcuni studi suggeriscono che il richiamo delle cellule infiammatorie nell'area tubulo-interstiziale sarebbe causato principalmente da tre chemochine prodotte dalle cellule tubulari attivate: MCP-1, osteopontina e RANTES. Inoltre, un difetto nei meccanismi di apoptosi sarebbe responsabile dell'accumulo di cellule infiammatorie nell'area tubulo-interstiziale, determinato da citochine e da fattori di crescita che inibirebbero l'apoptosi attraverso un'inappropriata espressione di bcl-2 o una ridotta espressione del recettore Fas sulla superficie cellulare.

Progressione del danno interstiziale

Se nella prima fase del danno tubulo-interstiziale la cellula tubulare proximale riveste un ruolo importante producendo mediatori della flogosi, responsabili della formazione dell'infiltrato interstiziale, nella seconda fase entrano in azione i *fibroblasti interstiziali*, normalmente assenti nell'interstizio renale e probabilmente derivanti da un processo di transdifferenziazione delle cellule tubulari (Fig. 7.14).

Okada et al. sostengono che le cellule tubulari, stimulate dai fattori precedentemente descritti, cambierebbero il loro fenotipo, perderebbero il loro aspetto cuboidale, incrementerebbero la produzione di vimentina e ridurrebbero l'espressione di cheratina. Nel *processo di transdifferenziazione* esse esprimerebbero un marker peculiare dei fibroblasti, che è l' α SMA. Queste cellule, così modificate, prolifererebbero e sintetizzerebbero proteine della matrice extracellulare, che partecipano allo sviluppo della fibrosi interstiziale. L'attivazione dei fibroblasti interstiziali, invece, sarebbe mediata da una varietà di mediatori solubili tra cui, in particolar modo, PDGF e TGF- β . Il primo

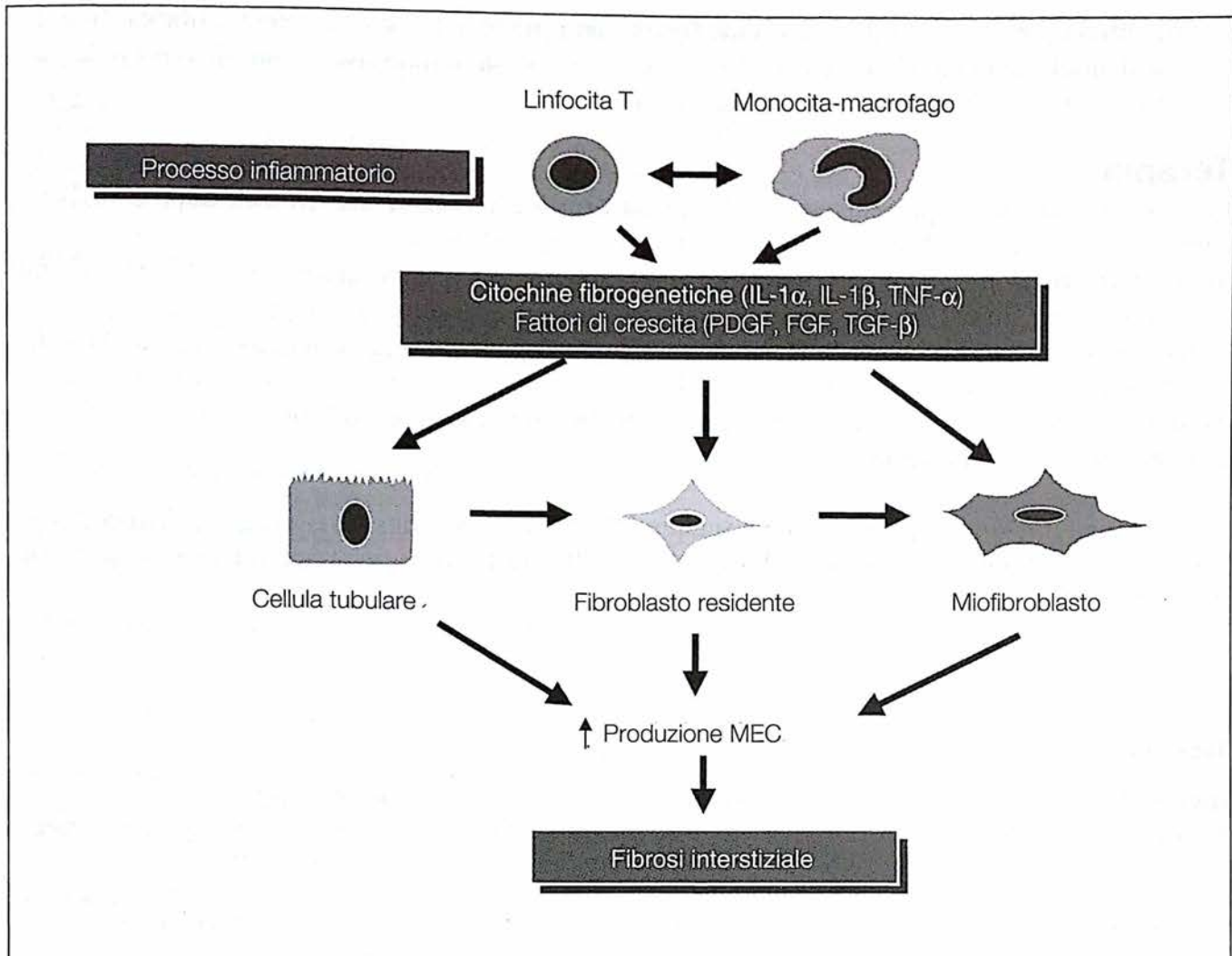


Figura 7.14 Le citochine e i fattori di crescita prodotti dalle cellule infiammatorie sono responsabili del processo di transdifferenziazione delle cellule tubulari in fibroblasti e successivamente in miofibroblasti. I tre tipi di cellule tubulari partecipano alla fibrosi interstiziale con un'aumentata produzione di matrice extracellulare (MEC).

sarebbe in grado di indurre l'espressione della α SMA nei fibroblasti interstiziali e, conseguentemente, la fibrosi interstiziale. In alcuni modelli sperimentali utilizzati in animali e in studi clinici è stata dimostrata una notevole attivazione del recettore del PDGF β a livello interstiziale, che risulta correlata con l'estensione della lesione tubulo-interstiziale. Il secondo mediatore attiva direttamente i fibroblasti *in vitro* e la sua presenza è notevolmente accentuata nel compartimento tubulo-interstiziale. Nel danno tubulo-interstiziale è stata osservata una notevole presenza di una glicoproteina (l'osteopontina) e di SPARC. L'osteopontina è sintetizzata dalle cellule tubulari renali e risulta aumentata nel danno tubulo-interstiziale in corso di glomerulonefrite cronica. SPARC, definita anche osteonectina, modula l'angiogenesi e la proliferazione cellulare; essa si lega al PDGF e al collagene promuovendo la loro deposizione.

Considerazioni cliniche

La progressione del danno renale avviene anche nelle nefropatie interstiziali non proteinuriche e nelle nefroangiosclerosi. In questi casi il meccanismo di progressione è rappresentato dall'ipossia cronica causata dalla perdita dei capillari peritubulari che provengono dalla ramificazione dell'arteriola efferente glomerulare. L'ipossia determina:

1. un ridotto afflusso di sangue ai tubuli, conseguente alla sclerosi di molti glomeruli e alla ridotta presenza di sostanze vasoattive con prevalente produzione di renina;

2. una ridotta portata di ossigeno alle cellule tubulari e interstiziali con accelerata fibrosi. In questi casi il miglioramento dell'ipossia si può ottenere con la somministrazione di eritropoietina e farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina.

Terapia

Le glomerulonefriti rappresentano la terza causa di insufficienza renale cronica dopo il diabete e l'ipertensione arteriosa. L'approccio terapeutico deve consistere in:

- somministrazione di farmaci immunosoppressivi** nei casi appropriati con eventuale terapia sostitutiva (dialitica) nei casi in cui la funzione renale è notevolmente deteriorata;
- terapia sintomatica** che controlli la pressione arteriosa e riduca la proteinuria (uso di ACE-inibitori) nei pazienti con proteinuria >1 g/die;
- dieta ipoproteica** con riduzione dell'apporto quotidiano di sale (<5 g/die);
- trattamento della dislipidemia**.

La terapia immunosoppressiva non è sempre efficace e molte volte si osservano effetti collaterali causati dai farmaci somministrati. La tabella 7.4 illustra le strategie terapeutiche nelle differenti glomerulonefriti.

Tabella 7.4 Terapia immunosoppressiva delle glomerulonefriti

Glomerulonefrite	Terapia	Profilo clinico
• Rapidamente progressiva	Boloterapia con metilprednisolone	Deterioramento rapido della funzione renale. Proteinuria
• Sindrome di Goodpasture	Ciclofosfamide e prednisone. Plasmaferesi e dialisi	Coinvolgimento polmonare
• IgA nefropatia	Prednisone e ACEi/AT1R bloccanti*	Proteinuria nefrosica, deterioramento della funzione renale. Ipertensione
• Lesioni minime	Prednisone (1 mg/kg p.c. × 6 mesi) Ciclofosfamide/Micofenolato mofetile nelle forme steroidoresistenti	Proteinuria nefrosica
• Membranosa	Prednisone e ciclofosfamide	Proteinuria nefrosica e/o deterioramento della funzione renale
• Membrano-proliferativa	Prednisone (tentativo)	Proteinuria nefrosica e/o deterioramento della funzione renale
• Nefropatia lupica (classe III-IV)	Prednisone (3-6 mesi) seguito da ciclofosfamide o micofenolato mofetile	Deterioramento della funzione renale
• Vascolite	Boloterapia con metilprednisolone Prednisone con ciclofosfamide/micofenolato mofetile	Rapido deterioramento della funzione renale
• Crioglobulinemia	Prednisone e anti-CD20	Nei casi con deterioramento della funzione renale

* ACE-inibitori/bloccanti del recettore per l'angiotensina II.

GLOMERULONEFRITI

Definizione

Affezioni che colpiscono i glomeruli e causano l'insufficienza renale.

Forme primitive e idiopatiche: affezioni che interessano in prima istanza i reni.

Forme secondarie: il danno glomerulare è una parte della malattia principale che colpisce altri organi.

Eziopatogenesi

GN da IC circolanti

Malattia acuta da siero nel coniglio = GN postinfettiva.

Malattia cronica da siero nel coniglio = GN membranosa.

GN lupica in topi NZBW = GN lupica.

Nefropatia a depositi mesangiali di IgA nel topo = GN di Berger.

GN da IC formati a livello glomerulare

GN di Heymann (gp 330) = GN membranosa.

GN di Masugi = GN da anticorpi anti-MBG (sindrome di Goodpasture).

GN in topi NZBW = GN lupica.

Meccanismi responsabili del danno renale

Sistema del complemento (C3a, C5a, C5b-9).

Sistema della coagulazione.

Sistema delle citochine.

Radicali liberi dell'ossigeno (*OH; *O).

Polimorfonucleati.

Monociti-macrofagi e linfociti T e B.

Piastrine.

Progressione del danno renale

Le tre fasi del danno renale.

Coinvolgimento dei Th₁ e dei Th₂.

L'infiltrato tubulo-interstiziale.

Ruolo della proteinuria.

Il sistema renina-angiotensina.

Il danno interstiziale.

SINDROMI CLINICHE DELLE GLOMERULONEFRITI PRIMITIVE

Le prevalenti manifestazioni cliniche delle glomerulonefriti sono l'edema lieve (volto) o accentuato (volto, mani, piedi) l'ipertensione arteriosa, l'ematuria (macro- o microscopica), la proteinuria (lieve, moderata, severa), l'incremento della creatininemia (espressione del danno renale), la ridotta clearance della creatinina (espressione della riduzione del filtrato glomerulare), la ridotta escrezione di sodio responsabile dell'edema e dell'ipertensione.

Le **principali sindromi cliniche** sono:

- A. sindrome nefritica;
- B. sindrome nefritica con rapido deterioramento della funzione renale;
- C. anomalie urinarie;
- D. sindrome nefrosica.

Questa schematica individuazione delle sindromi cliniche è utile ai fini didattici ma semplicistica dal punto di vista clinico perché in alcuni casi una glomerulonefrite può manifestarsi con una o più sindromi cliniche e con una lieve prevalenza dell'una e dell'altra.

A. SINDROME NEFRITICA

La sindrome nefritica è caratterizzata da *ematuria associata a cilindri ematici, ipertensione arteriosa e edema*. L'insufficienza renale può essere presente o meno.

La presenza di sola ematuria non è sufficiente per definire la sindrome nefritica e inoltre devono essere inquadrare le cause renali ed extrarenali della sua origine. Il reperto di cilindri ematici nel sedimento urinario è importante in quanto suggestivo della provenienza glomerulare delle emazie. La *patogenesi* dell'ematuria di origine glomerulare non è completamente nota, ma è probabile che il passaggio di globuli rossi sia dovuto a un danno focale a livello capillare indotto dal processo infiammatorio in atto.

La *semeiotica di laboratorio* può evidenziare un incremento della creatininemia e la presenza di proteinuria che non supera i 3 g nelle 24 ore, una riduzione del filtrato glomerulare renale (FGR) (riduzione della sua clearance) e alterazioni nell'escrezione di sodio che sono responsabili dell'edema e dell'ipertensione arteriosa associata in alcuni casi, specie negli anziani, a scompenso cardiocongestizio. Un ruolo importante nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa è svolto sia dal sovraccarico dovuto all'alterazione della ritenzione idrica che all'incremento della produzione di renina causato dal danno renale.

Sebbene l'insufficienza renale in questa sindrome sia spesso transitoria, può essere da imputare a una glomerulonefrite rapidamente progressiva rendendo quindi, in alcuni casi, necessaria l'esecuzione di una biopsia renale per definire la diagnosi finale.

La sindrome nefritica si può presentare clinicamente dopo un'affezione batterica o virale che colpisce prevalentemente le alte vie respiratorie, ma anche in occasione di malattie infettive e nelle affezioni cutanee, dove è in causa lo streptococco emolitico del gruppo A, ceppo nefritogeno. Una sindrome nefritica si può osservare anche nella nefrite lupica e nelle vascoliti.

Le glomerulonefriti con prevalente *sindrome nefritica* sono:

- glomerulonefrite acuta poststreptococcica;
- glomerulonefrite acute postinfettive;
- glomerulonefrite rapidamente progressiva (sindrome nefritica con rapido deterioramento della funzione renale);
- glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA (sindrome nefritica/anomalie urinarie).

Glomerulonefrite acuta poststreptococcica

DEFINIZIONE

È una *glomerulonefrite con sindrome nefritica acuta* che inizia dopo un periodo più o meno breve di latenza. È caratterizzata da *ematuria* (macro- o microscopica), *proteinuria* (lieve o moderata), *oliguria* o *anuria transitoria*, *riduzione del FGR* (riduzione della clearance della creatinina), *edema lieve o accentuato* (ritenzione di acqua e sali), *ipertensione lieve o grave* con edema polmonare. Questa forma tende a regredire, anche spontaneamente quando è lieve.

EPIDEMIOLOGIA

La glomerulonefrite poststreptococcica è stata molto frequente nel secolo scorso perché correlata all'epidemia di infezioni da streptococco con elevata morbilità e mortalità. Pertanto poteva colpire più membri giovani di una famiglia o di una comunità. La ridotta incidenza di glomerulonefrite poststreptococcica nei paesi sviluppati è dovuta al miglioramento delle *condizioni igienico-sanitarie* e a una *migliore assistenza* da parte dei servizi sanitari nazionali. Oggi non è possibile stimare un'incidenza in questi paesi perché la malattia ha una risoluzione spontanea, per cui si ricoverano solo quei pazienti che presentano una forma grave caratterizzata da prolungata macroematuria od oliguria o anuria. In questi pazienti si esegue la biopsia renale. Il registro italiano delle biopsie renali riporta una frequenza annuale (*incidenza*) di 7 casi per milione di popolazione (pmp). Si tratta solo di pazienti ricoverati nei reparti di nefrologia e sottoposti a biopsia renale. Per contro, le infezioni da streptococco sono ancora molto frequenti nei paesi sottosviluppati, dove l'incidenza

della glomerulonefrite è elevata. I paesi più colpiti sono quelli dell'*America latina*, del *Nord-Africa* e dell'*Europa orientale*.

La glomerulonefrite acuta poststreptococcica si manifesta in una piccola percentuale di soggetti colpiti da infezione streptococcica nefritogena per cui è necessario avanzare l'ipotesi che fattori ambientali e una predisposizione genetica (comparsa della malattia in alcuni componenti della famiglia) possano giocare un ruolo importante nello sviluppo della malattia.

EZIOPATOGENESI

Richard Bright è stato il primo nefrologo a sospettare una certa associazione tra la glomerulonefrite acuta e alcune infezioni batteriche. Successivamente studi più approfonditi di batteriologia hanno dimostrato che ceppi batterici di *streptococchi β-emolitici* (gruppo A) erano nefritogeni e pertanto responsabili di glomerulonefriti postinfettive. Oggi si ammette che il fattore nefritogeno di questi streptococchi sia una *proteina M* (classe II). Tuttavia, anche altri antigeni dello stesso ceppo batterico potrebbero essere responsabili della glomerulonefrite acuta come la *proteina simil-istone*, l'*endostreptosina* che è una proteina streptococcica legante la plasmina, l'*esotossina B*.

Nelle prime fasi della malattia si osservano elevati livelli sierici di anticorpi contro queste proteine streptococciche, localizzate anche a livello renale. Infatti, nei pazienti con malattia in atto si riscontrano elevati livelli sierici di anticorpi antiendostreptosina e antiproteinasi streptococcica. Le infezioni streptococciche delle alte vie respiratorie (faringiti) o della cute (dermatiti) possono causare una glomerulonefrite. Sono state segnalate anche epidemie locali di glomerulonefrite acuta causata dallo streptococco zooepidemico (gruppo C) in seguito all'assunzione di formaggi ottenuti da latte infetto per la presenza di questo batterio nella mammella (mastite) dei bovini. La *patogenesi* di questa malattia è immunologica perché nelle prime fasi del decorso clinico sono stati dimostrati gli *immunocomplessi in circolo*, che si depositano a livello glomerulare in sede sottoepiteliale (i caratteristici *humps*). Nei depositi sono stati identificati diversi antigeni: la proteina M, l'endostreptosina e la proteinasi streptococcica. Queste singole proteine possono anche impiantarsi nel glomerulo in sede sottoepiteliale e legarsi agli anticorpi circolanti dando luogo alla formazione di *immunocomplessi in situ*. La proteina M ha anche la capacità di agire come un superantigene attivando i linfociti T che producono citochine responsabili del danno infiammatorio renale.

Le proteine streptococciche nefritogene hanno la capacità di causare uno stato infiammatorio a livello glomerulare con due modalità. Nel primo caso l'endostreptosina, che è una proteina legante la plasmina, si deposita a livello mesangiale e nella membrana basale glomerulare e attiva le metalloproteinasi e le collagenasi che causano la degradazione della membrana basale con successivo passaggio degli immunocomplessi circolanti in sede sottoepiteliale. Nel secondo caso l'esotossina B (SpeB) e il suo precursore (zSpeB), che è una proteina legante la plasmina, si localizzano a livello glomerulare sottoepiteliale determinando la distruzione della membrana basale e la penetrazione degli immunocomplessi circolanti oppure colocalizzandosi permettono la formazione di immunocomplessi *in situ* (SpeB – anti-SpeB) (Fig. 7.15A, DVD).

SINTOMATOLOGIA

La glomerulonefrite acuta poststreptococcica colpisce prevalentemente i *bambini*, anche se si può osservare in tutte le età della vita. Il decorso clinico è caratterizzato da un periodo di latenza e da una fase clinica mono- o pluri-sintomatica. Il *periodo di latenza* che intercorre tra l'infezione streptococcica e la comparsa dei sintomi è di circa 7-10 giorni; in alcuni casi può raggiungere anche le 3 settimane.

Il quadro clinico può essere mono- o pluri-sintomatico. Generalmente quello pluri-sintomatico si osserva nel bambino, mentre la comparsa di uno o due sintomi è classica delle forme dell'adulto e dell'anziano.

Il primo sintomo molte volte è la *contrazione della diuresi* che va dall'oliguria all'anuria di brevissima durata (massimo un giorno); in alcuni casi vi è disuria e ciò si osserva in particolar modo quando è presente la macroematuria.

La **macroematuria** è caratterizzata da urine rosse con diverse sfumature del colore; in alcuni casi si osserva il caratteristico color lavatura di carne, in altri casi si ha l'aspetto color coca-cola. Le urine messe in un contenitore trasparente mostrano al fondo un denso deposito di globuli rossi. In alcuni casi l'ematuria si diagnostica con l'esame delle urine perché il colore è normale; infatti il sedimento urinario mostra un'enorme quantità di globuli rossi.

La microematuria è più frequente nelle glomerulonefriti poststreptococciche dell'adulto e dell'anziano.

L'**edema** pallido si può manifestare con diverse sfumature. Il paziente può presentare al mattino per qualche giorno un lieve edema sottopalpebrale più o meno esteso al volto che scompare nell'arco della giornata; altre volte l'edema persiste per 2-3 giorni associato a un lieve pallore della faccia (Fig. 7.15B, DVD). L'edema è più frequente nel bambino. Esso può interessare, in alcuni casi più gravi dell'adulto e dell'anziano, anche le mani e i piedi, tanto da far orientare il medico verso uno scompenso cardiocongestizio.

L'**ipertensione arteriosa** è lieve o moderata, con incremento della pressione arteriosa diastolica (95-100 mmHg) o anche della sistolica. Essa compare nella fase iniziale della malattia o anche dopo la normalizzazione della diuresi. Nei bambini si osserva molte volte solo un incremento della pressione arteriosa diastolica (da 70 a 85 mmHg). L'ipertensione arteriosa è più frequente nell'adulto e nell'anziano; molte volte è l'unico sintomo della malattia, associato alla microematuria, che si osserva in questa età.

Manifestazioni atipiche sono più frequenti nel paziente anziano ed esse riguardano in particolar modo il sistema cardiocircolatorio. Il paziente anziano può presentare **scompenso cardiocircolatorio** caratterizzato da dispnea, tosse stizzosa, turgore delle vene giugulari e disturbi del ritmo; in rari casi si può arrivare all'edema polmonare. In questi casi è necessario effettuare l'esame delle urine che evidenzia la microematuria per differenziare il quadro clinico di una glomerulonefrite acuta da uno scompenso cardiocircolatorio secondario a miocardiopatia.

I bambini possono manifestare i segni neurologici di un'**encefalopatia** che causa cefalea, confusione mentale, sonnolenza e raramente anche convulsioni.

DATI DI LABORATORIO

L'esame delle urine mostra un **colore** che oscilla dal rosso vivo al color ruggine. Tale colore può durare dai 3 ai 10 giorni e successivamente riappare il color giallo paglierino. Il peso specifico è lievemente aumentato. La **proteinuria**, più o meno marcata (velo evidente), non supera i 3 g nell'arco delle 24 ore. In gran parte dei casi è inferiore al grammo; è più abbondante nei primi giorni della malattia e si riduce gradualmente nei giorni successivi. La proteinuria è di tipo glomerulare non selettivo. Nel 20% dei pazienti ricoverati si può osservare una proteinuria nefrosica (>3 g).

L'**ematuria**, quando è microscopica, si evidenzia con l'esame del sedimento che mostra emazie dismorfiche (alterate nella loro morfologia e nel contenuto di emoglobina). L'ematuria può persistere per un periodo variabile che va da qualche settimana a molti mesi. La persistenza dell'ematuria oltre i 6 mesi deve suggerire un miglior approfondimento della diagnosi, possibilmente praticando la biopsia renale se non è stata eseguita.

Nel sedimento si possono osservare **cilindri ematici**, granulari e ialini. Cilindri cerei e grossi devono suggerire la possibilità di una riacutizzazione della malattia.

Una lieve riduzione del filtrato glomerulare espressa da un **incremento della creatininemia** può essere presente nel 50% dei casi; alcune volte vi è anche un **incremento dell'azotemia**. Nei casi in cui la riduzione è più marcata, si può osservare anche una ritenzione di acqua e sali che si manifesta con l'oliguria e l'edema. La ritenzione di sodio si evidenzia con una ridotta natriuria.

Gli esami sierologici eseguiti nei primi giorni della malattia dimostrano un'**ipocomplementemia**, caratterizzata da riduzione del CH50 e del C3; si può osservare anche una riduzione dei livelli dei primi componenti del complemento (C1q, C4, C2). Però queste variazioni sono transitorie, mentre persistono per alcune settimane i bassi livelli di C3, che sono più evidenti nel bambino rispetto all'adulto e all'anziano. La persistenza di bassi livelli di C3 deve suggerire al medico

la possibilità di qualche altra forma di glomerulonefrite che si è manifestata con il quadro clinico di una glomerulonefrite acuta.

Nel 50% dei pazienti si può osservare anche un basso livello sierico del fattore B della properdina; ciò suggerisce l'attivazione della via alternativa del complemento.

È frequente la presenza di **immunocomplessi** circolanti con valori elevati per un breve periodo di tempo, in particolar modo nella fase iniziale della malattia.

La coltura del tampone faringeo frequentemente, ma non sempre, rivela uno streptococco del gruppo A. È importante eseguire il tampone anche ai componenti della famiglia del paziente perché è frequente osservare un tampone faringeo positivo in alcuni membri anche se questi non mostrano alcun segno clinico e di laboratorio della malattia.

La risposta al processo infettivo causato dallo streptococco è caratterizzata da un incremento dei livelli sierici di **anticorpi** che reagiscono contro i costituenti delle pareti del batterio (antistreptolisina, antistreptochinasi ecc.). Nel 90% dei soggetti che hanno una faringite il titolo delle antistreptolisine permane elevato per 3-5 settimane e si riduce lentamente nei mesi successivi; tuttavia il titolo elevato di questi anticorpi non indica necessariamente che si sviluppi una nefrite oppure, qualora essa sia presente, che debba essere grave.

Per valutare una recente infezione streptococcica oggi viene consigliato lo **streptozyne test** che include molti antigeni del batterio.

In alcuni pazienti è stata osservata la presenza di crioglobuline del tipo IgG/IgM; sporadicamente sono stati riscontrati nel siero anticorpi anti-MBG. Il **referto ecografico** renale evidenzia un aumento di volume dei reni con iperecogenicità della corticale. In altri casi si osserva un normale volume dei reni.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

Difficilmente un paziente con glomerulonefrite poststreptococcica è sottoposto a una biopsia renale, perché il decorso clinico della malattia è benigno. Pertanto i pazienti sottoposti a biopsia sono sempre quelli con prolungato decorso della malattia. Comunque nella fase iniziale della glomerulonefrite la **microscopia ottica (MO)** mostra **glomeruli aumentati di volume con ipercellularità mesangiale ed endoteliale** tale da occludere il lume dei capillari (Figg. 7.16-7.19, DVD) e presenza di molti **polimorfonucleati, monociti ed eosinofili** sia nei capillari sia nel mesangio.

Tutti i glomeruli sono interessati dal processo immunoflogistico e sul versante epiteliale dei capillari si osservano i caratteristici **depositi a "gobba"** (Fig. 7.20, DVD). Nello spazio di Bowman si osservano molti globuli rossi. Questa forma di **glomerulonefrite** è definita **proliferativa diffusa endocapillare con componente essudativa variabile**.

Nei casi con persistente oliguria o progressivo danno renale si possono riscontrare alcune semilune che, in base alla loro percentuale, possono avere anche un significato prognostico sfavorevole.

L'**immunofluorescenza (IMF)** può mostrare tre aspetti. Il primo è quello tipico a "**cielo stellato**" che è dato dai depositi finemente granulari di IgG e/o C3 nella parete dei capillari e nel mesangio (Fig. 7.21, DVD). Questo aspetto è particolarmente frequente nelle prime 2 settimane di malattia e si osserva nel 30% dei pazienti. Il secondo aspetto è quello "**mesangiale**", che si riscontra nel 45% dei casi ed è caratterizzato da depositi di IgG e/o C3 nella parte assiale del glomerulo. Si osserva specialmente nei soggetti più giovani e ha una prognosi molto favorevole. L'ultimo aspetto è quello a "**ghirlanda**" che si riscontra nel 25% delle biopsie renali ed è rappresentato da depositi di IgG e C3 localizzati in sede periferica dando l'aspetto lobulare alla matassa glomerulare. Questa forma si osserva nei pazienti con proteinuria elevata e generalmente la prognosi a lungo termine è molto sfavorevole.

La **microscopia elettronica (ME)** mostra **depositi elettroindensibili in sede sottoepiteliale** che costituiscono i caratteristici "**humps**" (Fig. 7.22, DVD e Fig. 7.23, DVD). Questi depositi sono separati dalla membrana basale mediante una zona chiara che continua con la lamina rara esterna. Essi sono presenti nelle prime 4-8 settimane di malattia; in seguito scompaiono perché sono inglobati dalla membrana basale o persistono per molti anni. Si possono osservare depositi elettroindensibili anche in sede sottoendoteliale e mesangiale.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

Il *decorso clinico* della glomerulonefrite poststreptococcica nei bambini è favorevole, ancor più nelle forme epidemiche rispetto alle sporadiche. Non sono state riscontrate sequele nei casi di epidemia di glomerulonefrite. Invece la prognosi è riservata nei casi che presentano una sindrome nefrosica, un'ipertensione arteriosa persistente, molte semilune nella biopsia renale, depositi atipici di *humps* o aspetto a ghirlanda all'immunofluorescenza.

La *prognosi* della malattia è differente negli adulti, specie nelle popolazioni con disagiate condizioni di vita sociale. Anche in questi casi la presenza di una sindrome nefrosica o la persistenza di una creatininemia elevata o di uno stato ipertensivo sono fattori prognostici sfavorevoli. L'aspetto a "ghirlanda" visibile all'immunofluorescenza si osserva nei casi con evoluzione cronica e proteinuria persistente, mentre le forme a "cielo stellato" e mesangiale presentano un decorso clinico migliore.

Nei soggetti anziani è facile osservare un'elevata mortalità per le complicanze cardiovascolari che possono facilmente subentrare in seguito alla ritenzione idrosalina.

TERAPIA

La terapia della malattia è duplice:

- a) *trattamento del processo infettivo con l'uso di antibiotici* (penicilline semisintetiche o eritromicina). È consigliabile praticare la terapia antibiotica anche nei familiari dei pazienti se si sospetta un'epidemia di glomerulonefrite acuta; inoltre è necessario migliorare le condizioni igienico-ambientali;
- b) *terapia sintomatica* della glomerulonefrite con il riposo assoluto e un ridotto apporto di sale nella dieta. È indicato il controllo dei valori pressori, eventualmente con l'uso di farmaci antiipertensivi e diuretici. Nei casi estremi di persistente insufficienza renale si dovrà ricorrere alla restrizione proteica nella dieta o alla terapia dialitica. Nei soggetti anziani con segni di scompenso cardiocircolatorio vanno somministrati cardiocinetici (digitale) e diuretici (furosemide).

GLOMERULONEFRITE ACUTA POSTSTREPTOCOCCICA**Definizione**

Nefropatia acuta che insorge dopo un breve periodo di latenza da un processo infettivo.

Eziologia

Fattori nefritogeni degli streptococchi β -emolitici: proteina M, endostreptolisina.

Patogenesi

Malattia da immunocomplessi circolanti.

Malattia da immunocomplessi formati *in situ*.

Sintomatologia

Macroematuria, contrazione della diuresi, edema pallido del volto (sottopalpebrale), ipertensione arteriosa, encefalopatia (bambini), scompenso cardiocircolatorio (anziani).

Dati di laboratorio

Colore delle urine: rosso lavatura di carne, rosso vivo, ruggine, coca-cola.

Proteinuria, microematuria, cilindri ematici, incremento della creatininemia e azotemia, ipocomplementemia.

Biopsia renale

MO: glomerulo aumentato di volume con ipercellularità mesangiale ed endoteliale (occlusione del lume capillare); presenza di polimorfonucleati, monociti, eosinofili; depositi sottoepiteliali "a gobba".

IMF: depositi granulari di IgG e/o C3; aspetto "a cielo stellato", "mesangiale", "a ghirlanda".

ME: depositi elettrondensi sottoepiteliali (*humps*), che scompaiono dopo 4-8 settimane.

(segue)

(continua)

Decorso clinico*Bambini:* risoluzione, sindrome nefrosica.*Adulti:* sindrome nefrosica, insufficienza renale cronica, ipertensione arteriosa.*Anziani:* ipertensione arteriosa, complicanze cardiovascolari.**Terapia**

Antibiotici.

Riposo assoluto.

Ridotto apporto di sale.

Controllo dei valori pressori.

Dieta ipoproteica.

Cardiocinetici e diuretici.

B. SINDROME NEFRITICA CON RAPIDO DETERIORAMENTO DELLA FUNZIONE RENALE**Glomerulonefrite rapidamente progressiva****DEFINIZIONE**

È una forma di nefrite caratterizzata da un *rapido deterioramento della funzione renale (oliguria, anuria, incremento della creatininemia)* per l'accumulo di cellule infiammatorie e materiale fibrinoido nello spazio di Bowman del glomerulo, con successiva formazione di numerose semilune, per cui la glomerulonefrite è definita *proliferativa diffusa extracapillare*. Il rapido deterioramento della funzione renale comporta spesso l'impiego del trattamento dialitico. In questa sezione sarà descritta solo la glomerulonefrite idiopatica rapidamente progressiva, mentre le altre forme verranno discusse nelle sezioni successive.

EPIDEMIOLOGIA

Le malattie che possono causare una glomerulonefrite rapidamente progressiva sono molteplici. Esse sono state suddivise in tre gruppi elencati nella tabella 7.5.

Il **gruppo I** è caratterizzato dalla presenza di anticorpi anti-MBG circolanti o depositati a livello glomerulare (evidenti con l'immunofluorescenza). Questa forma costituisce il 10-30% di tutte le glomerulonefriti proliferative extracapillari idiopatiche.

Il **gruppo II** è caratterizzato dai depositi granulari di IgG e complemento sulla membrana basale e nel mesangio, come espressione di immunocomplessi circolanti che si sono depositati o formati *in situ*. La frequenza di questa forma è del 20-30%.

Il **gruppo III** è caratterizzato dalla presenza di anticorpi ANCA in circolo. Ha una frequenza del 50% di tutte le forme extracapillari.

L'**incidenza** della glomerulonefrite rapidamente progressiva oscilla tra 0,6 e 0,9 casi per 100 000 abitanti. In questi ultimi anni si è registrato un incremento della glomerulonefrite necrotizzante.

EZIOPATOGENESI

La glomerulonefrite rapidamente progressiva è caratterizzata da un *esteso interessamento dei glomeruli* (oltre il 50-70%) che si manifesta *con numerose semilune* e rapido deterioramento (giorni-settimane) della funzione renale. Meno del 10% dei casi riesce a non ricevere il trattamento dialitico entro 6 mesi dall'inizio della malattia.

L'eziologia della malattia non è nota, anche se in alcuni casi l'anamnesi rivela qualche fugace episodio infettivo o l'esposizione a idrocarburi, oppure a distanza di tempo variabile possono apparire i primi segni di qualche malattia sistemica.

Tabella 7.5 Malattie che possono causare una glomerulonefrite (GN) rapidamente progressiva

GRUPPO I: MALATTIE DA ANTICORPI ANTI-MBG	
• Sindrome di Goodpasture • GN senza emorragia polmonare	• Complicante la GN membranosa
GRUPPO II: MALATTIE DA IMMUNOCOMPLESSI	
<i>GN postinfettive:</i> • Poststreptococcica • Ascessi viscerali • Altre infezioni <i>GN vascolari:</i> • Lupus eritematoso sistemico • Porpora di Schönlein-Henoch • Crioglobulinemia mista essenziale	<i>GN primitive:</i> • Nefropatia a depositi di IgA • GN membrano-proliferativa • Forme idiopatiche <i>GN da farmaci:</i> • Antinfiammatori • Rifampicina • D-penicillamina • Idralazina • Allopurinolo
GRUPPO III: MALATTIE DA ANTICORPI ANCA	
• Poliarterite • Sindrome di Wegener	• Vascolite da ipersensibilità • Forme idiopatiche

La **cascata degli eventi patogenetici** passa attraverso tre fasi:

1. causa scatenante;
2. meccanismo di aggressione glomerulare;
3. risposta all'aggressione.

I **fattori scatenanti** possono essere diversi: esposizione a solventi organici, farmaci tossici, infezioni batteriche o virali.

Il **meccanismo di aggressione glomerulare**, illustrato nella figura 7.24, inizia con l'arrivo dei linfociti T (CD4+ e CD8+) e dei monociti-macrofagi nei glomeruli e nell'interstizio.

La glomerulonefrite con semilune inizia con un processo infiammatorio a livello endocapillare perché con l'arrivo delle cellule infiammatorie nella matassa glomerulare, l'endotelio si stacca dalla membrana basale glomerulare mentre le cellule epiteliali viscerali (podociti) proliferano gradualmente e stabiliscono un ponte tra la matassa glomerulare e le cellule epiteliali parietali della capsula di Bowman (vedi Fig. 7.24). I podociti perdono i loro marker cellulari (nefrina, podocina, sinaptopodina) perché subiscono una profonda trasformazione fenotipica. Con la rottura della membrana basale del glomerulo si ha il passaggio delle cellule infiammatorie e di fibroblasti nello spazio di Bowman; inoltre si accumula anche matrice extracellulare prodotta dalle cellule epiteliali parietali. La successiva rottura delle giunzioni tra le cellule epiteliali parietali apre la strada alle cellule infiammatorie nello spazio interstiziale periglomerulare. A questo punto la lesione assume il classico aspetto di semiluna. I macrofagi partecipanti al processo infiammatorio producono MCP-1 che stimola le cellule residenti a produrre **tissue factor** attivante il sistema della coagulazione. Il coinvolgimento della trombina spiega la continua deposizione di fibrina e quello del PAI-1 l'impedimento alla degradazione dei coaguli di fibrogene/fibrina.

Inoltre, i linfociti T svolgono la loro azione citotossica mediante due vie:

1. produzione di perforine e granzime; le prime, definite anche citolisine, determinano pori nella membrana delle cellule target e quindi la lisi; le seconde sono proteasi che causano la frammentazione del DNA e l'apoptosi;
2. le cellule T, esprimendo il ligando FAS, aderiscono all'antigene FAS (che è presente sulla superficie delle cellule target) e inducono l'apoptosi.

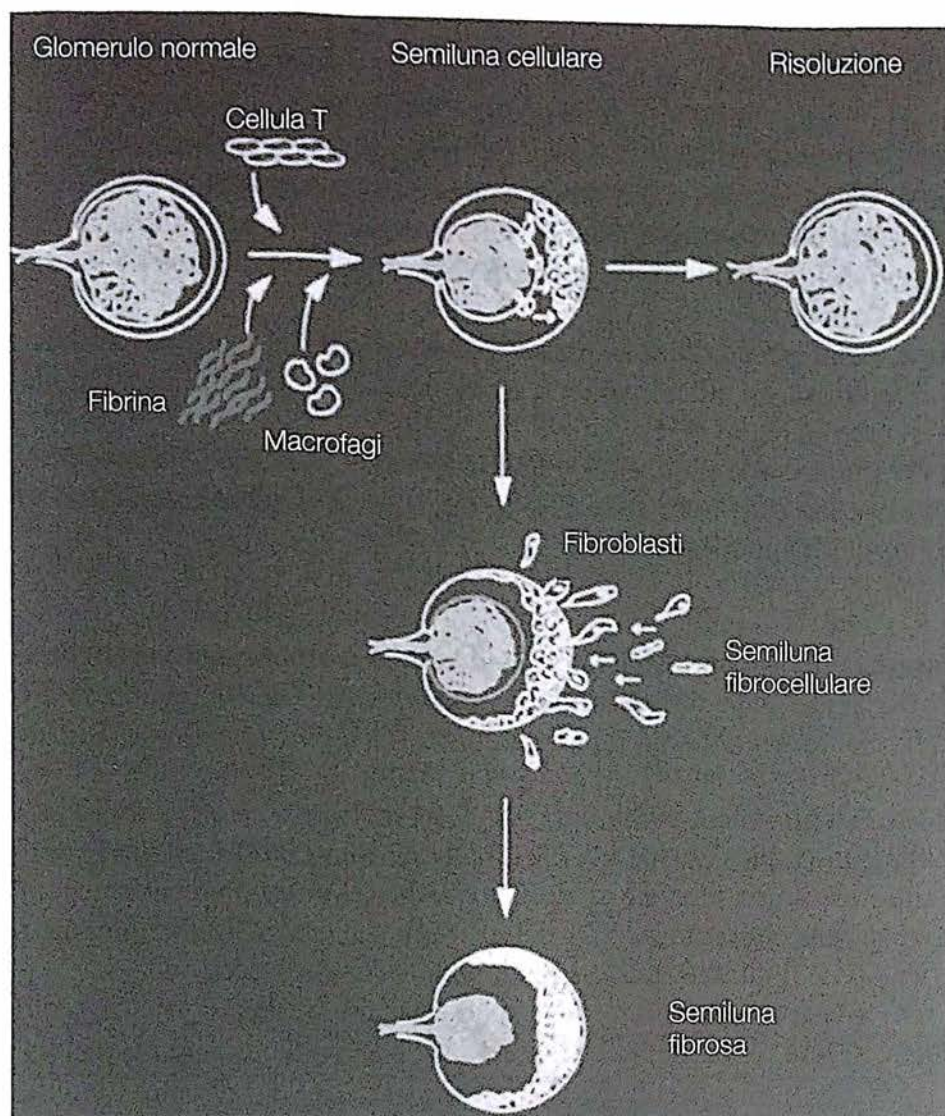


Figura 7.24 Rappresentazione schematica della formazione della semiluna nella glomerulonefrite extracapillare.

Gli elementi cellulari che arrivano nello spazio di Bowman sono in grado di produrre citochine (IL-1 e TNF) e fattori di crescita (PDGF) che stimolano la proliferazione delle cellule epiteliali della capsula di Bowman. Si ammette che anche altri fattori intervengano in questo processo di crescita; essi sono i metaboliti dell'acido arachidonico (trombossano A_2 e $PGF_{2\alpha}$) e i leucotrieni (12HETE, LTB_4). Tutte queste sostanze sarebbero prodotte sia dalle cellule infiammatorie sia da quelle residenti (mesangiali, endoteliali ed epiteliali). Il TNF- α , proveniente dai macrofagi, stimolerebbe la produzione di IL-6 e interferone da parte dei fibroblasti, che sarebbero responsabili della sclerosi fibrosa delle semilune.

La **risposta all'aggressione** è unica e consiste nella formazione delle semilune a livello glomerulare.

La presenza di fibrina nello spazio di Bowman e dei suoi prodotti di degradazione nelle urine dimostra il ruolo importante del sistema della coagulazione nella formazione delle semilune. Si ammette che siano molto importanti anche l'attività procoagulante dei macrofagi (fattore tissutale) presenti nelle semilune e l'inibizione della fibrinolisi glomerulare che permette la persistenza della fibrina nello spazio di Bowman.

La semiluna cellulare diventa successivamente fibrocellulare e infine fibrosa. In quest'ultima si trova collagene di tipo IV, prodotto dalle cellule glomerulari, e collagene di tipo III prodotto dalle cellule interstiziali giunte nello spazio di Bowman per rottura della capsula. Sono presenti anche fibroblasti e miofibroblasti.

SINTOMATOLOGIA

La forma del **gruppo I** colpisce entrambi i sessi, sia nell'età giovane che in quella adulta. Il quadro clinico esordisce con oligoanuria e molte volte è insidioso, preceduto da un episodio febbrile con artralgie e mialgie. L'ipertensione è di lieve entità. L'assenza di un'emorragia polmonare differenzia questa forma dalla sindrome di Goodpasture, che tuttavia alcune volte è subdola, per cui è utile eseguire un accurato esame radiografico del torace, l'esame dell'espettorato (assenza di macrofagi ricchi di emosiderina) e il dosaggio del gradiente di ossigeno alveolocapillare (captazione polmonare e clearance del monossido di carbonio).

La forma del **gruppo II** compare nell'età adulta o avanzata. I sintomi più frequenti sono febbre, malessere generale, ipertensione arteriosa. In alcuni pazienti a distanza di tempo si possono manifestare forme atipiche di malattie sistemiche.

Anche la forma del **gruppo III** interessa la media età e quella avanzata con predilezione per il sesso maschile. Febbre, perdita di peso, malessere generale, artralgie, dolori addominali possono essere presenti. Si osservano nei pazienti anticorpi ANCA.

DATI DI LABORATORIO

Nel **gruppo I** si possono riscontrare anticorpi anti-MBG con la metodica radioimmunologica; sono prevalentemente di tipo IgG. Nelle urine sono presenti microematuria e proteinuria che in alcuni casi è di tipo nefrosico. La creatininemia incrementa rapidamente con una corrispondente riduzione del filtrato glomerulare.

Nel **gruppo II** è facile osservare crioglobuline e immunocomplessi nel siero, ridotti livelli di C4 e C3, anemia emolitica microangiopatica, piastrinopenia, elevati livelli di anticorpi antistreptolisine o anticorpi anti-dsDNA. La sintomatologia renale è analoga a quella del gruppo precedente.

Nel **gruppo III** si possono riscontrare anticorpi ANCA nel 70-80% dei casi. Gli altri parametri bioumorali immunologici sono negativi. Il quadro renale è analogo alle forme precedenti.

L'esame ecografico mostra reni aumentati di volume con iperecogenicità della corticale per la presenza dello stato infiammatorio. Si può osservare anche un quadro ecografico renale normale.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

Nel **gruppo I** la **microscopia ottica** mostra numerose semilune (>50%) che possono presentarsi in diversa fase evolutiva. Nella fase iniziale si osservano numerosi monociti e macrofagi che sono passati dal flocculo glomerulare nello spazio di Bowman contenente fibrina (aspetto florido delle semilune) (Fig. 7.25, DVD e Fig. 7.26, DVD). Nei glomeruli dove non si è verificata la rottura dei capillari nella capsula predominano le cellule epiteliali e anche i linfociti T. Nella fase tardiva si ha l'organizzazione delle semilune per mezzo dei fibroblasti e la deposizione di collagene, per cui esse perdono le caratteristiche cellulari. Le semilune, assumendo un aspetto circonfenziale, avvolgono gradualmente i glomeruli e li distruggono; in poche settimane i glomeruli interessati diventano obsoleti. La rottura della capsula di Bowman rappresenta un fattore prognostico sfavorevole e si associa a un intenso infiltrato infiammatorio interstiziale, prevalentemente periglomerulare.

All'**immunofluorescenza** si possono riscontrare depositi lineari di IgG e C3 sui capillari glomerulari e alcune volte a livello tubulare.

La **microscopia elettronica** mostra la zona sottoendoteliale dei capillari allargata, distacco delle cellule endoteliali e presenza di fibrina nel lume dei capillari.

Nel **gruppo II** le lesioni sono analoghe alla forma precedente, però vi è un maggiore coinvolgimento del flocculo glomerulare che consiste in una proliferazione endocapillare. Sono presenti depositi di materiale proteico nel mesangio e in sede sottoendoteliale. Se vi sono infiltrati di monociti e polimorfonucleati si deve sospettare un'eziologia infettiva. All'immunofluorescenza si possono riscontrare depositi granulari mesangiali e parietali di IgG e/o IgM con C3. La **microscopia elettronica** evidenzia depositi elettrondensi in sede mesangiale e sottoendoteliale. Le semilune possono essere composte prevalentemente da cellule epiteliali con frequente riscontro di figure mitotiche. La capsula di Bowman è integra.

Nel **gruppo III il microscopio ottico** non mostra depositi, ma solo la necrosi della parete del capillare glomerulare che fa sospettare una vascolite, oppure è presente il quadro istologico conclamato della vascolite (necrosi fibrinoide, reazione infiammatoria perivascolare e granulomi). L'**immunofluorescenza** non evidenzia alcun deposito di Ig, mentre è frequente il riscontro di fibrina nei glomeruli e nelle semilune (Fig. 7.27, DVD). La **microscopia elettronica** mostra solo rottura della membrana basale glomerulare. Le semilune presentano un gran numero di leucociti, specialmente monociti, non solo nello spazio di Bowman, ma anche in sede periglomerulare per rottura della capsula.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

Il **decorso clinico** della malattia è caratterizzato da un rapido deterioramento della funzione renale se non si instaura subito una terapia. **Fattori prognostici sfavorevoli** sono la presenza delle semilune con aspetto a circonferenza, gli infiltrati tubulo-interstiziali associati ad atrofia tubulare, l'estesa fibrosi glomerulare, la sclerosi delle semilune e la persistenza di uno stato oligoanurico. Nel gruppo II vi è la tendenza a un miglioramento del quadro renale rispetto al gruppo I.

TERAPIA

In tutte le glomerulonefriti proliferative extracapillari diffuse è necessario praticare la **terapia** con una certa tempestività. Essa consiste in boli di corticosteroidi (metilprednisolone, 1 g/die per 3 giorni), plasmateresi (a giorni alterni nelle prime 2 settimane) e farmaci immunosoppressori (ciclofosfamide e/o azatioprina e/o micofenolato mofetile). La risposta alla terapia è molto deludente in questi pazienti, che sono sicuri candidati alla dialisi e al trapianto renale.

GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA

Definizione

Nefropatia con rapido deterioramento della funzione renale (oligoanuria, incremento della creatininemia) che comporta necessariamente il trattamento dialitico.

Formazione di semilune nei glomeruli per accumulo di materiale fibrinoide e cellule infiammatorie.

Cascata degli eventi patogenetici

1. Causa scatenante: solventi organici, farmaci tossici, infezioni batteriche e virali.
2. Meccanismo di aggressione glomerulare:
 - arrivo dei linfociti T attivati (IL-2R) e dei monociti-macrofagi
 - transmigrazione dei linfociti nello spazio di Bowman
 - produzione di citochine e chemochine
 - richiamo di monociti-macrofagi
 - attività procoagulante dei monociti
3. Risposta all'aggressione con formazione di semilune

Quadri clinici

Gruppo I: presenza di anticorpi anti-MBG, depositi lineari di IgG.

Gruppo II: presenza di immunocomplessi circolanti, depositi granulari di IgG e C.

Gruppo III: assenza di depositi, anticorpi ANCA.

Sintomatologia

Gruppo I: età giovanile e adulta.

Gruppo II: età adulta e avanzata. **Gruppo III:** età adulta e avanzata.

Episodio febbrile con artralgie e mialgie; oliguria → anuria; ipertensione arteriosa.

(continua)

Dati di laboratorio

Incremento rapido della creatininemia; riduzione del FGR; microematuria e proteinuria.

Gruppo I: anticorpi anti-MBG.

Gruppo II: immunocomplessi, crioglobuline, ipocomplementemia.

Gruppo III: anticorpi ANCA.

Biopsia renale

Gruppo I: presenza di semilune in varie fasi evolutive, glomeruli obsolescenti, infiltrati tubulo-interstiziali, depositi lineari di IgG e C3.

Gruppo II: lesioni analoghe al precedente gruppo, proliferazione endocapillare, aree di necrosi fibrinoide, depositi granulari mesangiali e parietali di IgG/IgM/C3.

Gruppo III: aree di necrosi fibrinoide, infiltrati perivascolari, granulomi.

Decorso clinico

Percentuale di semilune presenti; presenza di infiltrati tubulo-interstiziali; sclerosi glomerulare; fibrosi delle semilune; persistenza dello stato oligoanurico; rapido deterioramento della funzione renale; insufficienza renale cronica → uremia terminale.

Terapia

Boli di metilprednisolone: 1 g/die per 3 giorni.

Prednisone: 1 mg/kg/die.

Farmaci immunosoppressori:

- ciclofosfamide 2-3 mg/kg/die;
- azatioprina 2-3 mg/kg/die;
- micofenolato mofetile 2 g/die.

C. ANOMALIE URINARIE**Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA (malattia di Berger)****DEFINIZIONE**

La glomerulonefrite di Berger è caratterizzata da *episodi ricorrenti di macroematuria alternata a microematuria, associata o meno a proteinuria*, e da *depositi mesangiali di IgA a livello glomerulare*, in assenza di malattie sistemiche (lupus eritematoso sistemico, porpora di Schönlein-Henoch e crioglobulinemia), malattie epatiche o affezioni delle basse vie urinarie.

EPIDEMIOLOGIA

La glomerulonefrite di Berger è la forma più frequente di glomerulonefrite primitiva. L'*incidenza* oscilla da 8,4 casi per milione di popolazione (pmp)/anno in Italia a 25 casi pmp in Francia. Un'elevata incidenza si osserva nei paesi asiatici (Singapore, Giappone, Hong Kong) e in Australia. Il registro italiano delle biopsie renali riporta una frequenza del 35% delle biopsie praticate a pazienti con glomerulonefrite primitiva, che arriva al 50% nei paesi asiatici.

Una bassa prevalenza si osserva negli Stati Uniti (2%), a eccezione degli americani indiani del Sud-Ovest (12%). La razza nera è poco colpita (1%). Poiché questa malattia si manifesta spesso con anomalie urinarie (microematuria e proteinuria) che comportano un approccio conservativo da parte del nefrologo, *l'incidenza e la prevalenza della malattia sono notevolmente influenzate dalla frequenza della pratica biotica*. Infatti, l'elevata frequenza della glomerulonefrite di Berger in Giappone si spiega con l'osservanza di una legge sanitaria del 1973 che comporta l'esame delle urine a tutti gli studenti e la pratica della biopsia renale in tutti i casi in cui sono presenti anomalie urinarie. Anche in Italia si osserva una differente frequenza della malattia da centro a centro in rapporto alla politica biotica adottata.

È prevalentemente colpito il sesso maschile nel rapporto 2:1, con una maggiore frequenza nella seconda e terza decade di vita. Si distinguono oggi *due forme* di glomerulonefrite di Berger: *familiare* e *sporadica*. La prima si riscontra in diversi componenti di una famiglia. Per poterla diagnosticare è necessario praticare l'esame delle urine a tutti i componenti della famiglia del paziente e possibilmente indagare in almeno 3 generazioni. La forma sporadica è così definita quando le indagini sulla famiglia dimostrano che un solo componente è affetto dalla malattia. L'individuazione di queste due forme è importante ai fini diagnostici perché studi clinici hanno dimostrato una peggiore prognosi nella forma familiare.

Studi genetici sono in corso per valutare la differenza tra le due forme.

EZIOPATOGENESI

Questa malattia è stata descritta per la prima volta nel 1966 da Berger in occasione del III Congresso Internazionale di Nefrologia a Washington. Essa è inclusa nell'ampio gruppo istologico delle glomerulonefriti primitive proliferative mesangiali. In tutti questi casi i dati immunoistologici e della microscopia elettronica possono differenziare le forme tra loro.

I *meccanismi patogenetici* che intervengono nella glomerulonefrite di Berger sono molteplici; essi non sono connessi in modo chiaro, per cui molti dati sperimentali e clinici sono controversi. Pertanto è utile analizzare singolarmente i *distretti colpiti* (mucose, midollo osseo, sangue, rene) per trovare un legame tra loro.

Le *mucose* possono svolgere un ruolo nella patogenesi di questa malattia perché quando un processo infettivo le colpisce si osserva una macroematuria. Studi effettuati sulle tonsille hanno dimostrato un alterato rapporto CD4+/CD8+ con incremento dell'attività T helper. Questa anomalia è responsabile di un'*incrementata produzione di IgA polimere* sia *in vitro* sia *in vivo*, come è stato dimostrato con il dosaggio delle IgA polimere nella saliva e nel secreto nasofaringeo. Pertanto è possibile ipotizzare che un antigene (virale?), presente nelle cellule infette delle alte vie respiratorie, possa essere responsabile dell'incrementata produzione di IgA polimere. È possibile avanzare anche l'ipotesi che in una bassa percentuale di casi alcuni antigeni alimentari causino un'abnorme produzione di IgA polimere. È necessario tenere presente che le IgA polimere prodotte dalla mucosa sono prevalentemente di tipo IgA2, mentre nei pazienti con glomerulonefrite di Berger si osservano elevati livelli sierici di IgA1 polimere. È possibile avanzare l'ipotesi che alcuni antigeni riescano a superare la barriera mucosale e vadano a stimolare il midollo osseo che produce esclusivamente IgA1. Un'altra ipotesi è che solo le IgA1 prodotte a livello delle mucose infiammate passino direttamente nel circolo ematico, saltando completamente il ciclo mucosale delle IgA (entrata nella cellula epiteliale e legame con la componente secretoria).

Il *midollo osseo* dei pazienti con glomerulonefrite di Berger presenta plasmacellule con incrementata attività volta a produrre IgA1. Questi dati spiegherebbero la partecipazione del midollo osseo nella patogenesi della malattia e la presenza dei depositi di IgA1 a livello renale e non di IgA2, che normalmente sono prodotte nelle mucose. Ulteriori studi sono necessari per valutare se esistono rapporti tra midollo osseo e mucose in questi pazienti. Va tuttavia sottolineato che la vaccinazione orale, il carico orale di alcuni antigeni alimentari e le immunizzazioni sottocutanee hanno sempre determinato una risposta abnorme di tipo IgA1 nei pazienti con glomerulonefrite di Berger.

Nel *sangue* il quadro cellulare è caratterizzato da un alterato rapporto dei *linfociti Tα helper/Tα suppressor*; inoltre, l'accentuata attività dei linfociti Tα helper si associa a una ridotta funzione dei Tα suppressor. Questo alterato rapporto cellulare comporta un'aumentata produzione di IgA. Infatti nel 50% dei casi il dosaggio delle immunoglobuline sieriche dimostra un elevato livello di IgA. Questa alterazione immunologica si associa a una maggior produzione spontanea di IL-2 da parte dei linfomonociti periferici che esprimono sulla loro superficie una maggiore quantità di recettori dell'IL-2 e dell'antigene DR. Questi dati dimostrano che nel sangue periferico dei pazienti con glomerulonefrite di Berger vi sono sempre linfomonociti attivi, probabilmente stimolati da antigeni batterici (pneumococco, *E. coli*) e virali (herpes simplex, citomegalovirus, Epstein-Barr virus). Alcuni di questi antigeni sono stati osservati anche nei depositi renali di IgA. L'abnorme

produzione di citochine (IL-4, IL-5, IFN- γ), che modulano lo *switch* IgM/IgA, fa avanzare l'ipotesi di un'alterazione di questo processo, che spiegherebbe l'abnorme presenza di IgA in circolo con specifiche caratteristiche (prevalenza delle IgA con carica negativa e deficit dei residui di galattosio nella struttura molecolare) che permetterebbero la loro deposizione a livello mesangiale glomerulare.

Il quadro bioumorale è caratterizzato anche da elevati livelli sierici di **immunocomplessi circolanti IgA1-IgG e IgA1-IgM**, che aumentano ulteriormente nella fase di attività della malattia, caratterizzata da infezione delle alte vie respiratorie, febbre e macroematuria. Sono stati osservati anche elevati livelli sierici di IgA1 polimeriche e di fattore reumatoide IgA, che sarebbero responsabili di una ridotta solubilizzazione degli immunocomplessi; questa funzione è svolta dal sistema del complemento. Inoltre, è stata dimostrata una ridotta clearance degli immunocomplessi (IgA/IgG sieriche aggregate al calore) con la tecnica dei radioisotopi.

Le IgA1 sieriche sono formate normalmente da due domini (CH1 e CH2) legati tra loro da una regione cerniera, costituita da siti di glicosilazione che trasportano galattosio e acido sialico. Studi di eluizione effettuati su biopsie renali di pazienti con glomerulonefrite di Berger hanno dimostrato che **le IgA1 polimeriche depositate a livello mesangiale sono anioniche, ricche di catene leggere e povere di galattosio**. Inoltre è stato dimostrato, con diverse metodologie, che le IgA1 sieriche dei pazienti con glomerulonefrite di Berger presentano un'abnorme distribuzione degli O-glicani con ridotta presenza di galattosio, che potrebbe essere causata da una deficiente funzione della β 1-3 galattosio-transferasi, un enzima modulante l'aggiunta del galattosio ai glicani della regione cerniera della IgA1. Sulla base di queste caratteristiche delle IgA1, **oggi si ipotizza che il deficit di galattosio nelle IgA1 polimeriche dei pazienti sia responsabile dei seguenti processi:**

- a) **alterata struttura delle IgA1** che stimola il sistema immunitario, iperattivo in questi pazienti, a produrre anticorpi anti-IgA1 (IgG) che partecipano alla formazione di immunocomplessi circolanti che si depositano a livello renale;
- b) **aumentata capacità aggregante delle IgA1** con formazione di macroaggregati che si impiantano a livello renale e possono dar luogo alla costituzione di immunocomplessi *in situ*;
- c) **alterata clearance della IgA1** a livello epatico da parte del recettore (ASGPR) e in circolo da parte del recettore Fc γ ; entrambi i legami di questi recettori sono nelle regioni CH1 e CH2, vicino alla regione cerniera;
- d) **aumentata capacità della IgA1 con ridotto galattosio di interagire con la componente extracellulare del glomerulo**.

Nel **rene** la deposizione di immunocomplessi circolanti o di macroaggregati IgA1 formati *in situ* a livello mesangiale causa la **lisi delle cellule mesangiali**, a cui seguono una **proliferazione delle cellule** indotta dalla catena B del **platelet-derived growth factor** (PDGF), **accumulo di matrice mesangiale e sclerosi fibrosa** indotta dal **transforming growth factor β** (TGF- β), che è prodotto dalle stesse cellule mesangiali. Probabilmente ai fenomeni di proliferazione mesangiale partecipa anche il complemento, rappresentato dai depositi di C3 insieme alle IgA. Il C3 è anche prodotto localmente dalle cellule mesangiali. All'attivazione del C3 segue la formazione del complesso C5b-9, la cui presenza è stata dimostrata a livello mesangiale. Le cellule mesangiali possono sintetizzare anche le proteine regolatrici del complemento.

SINTOMATOLOGIA

Il quadro clinico della glomerulonefrite di Berger è caratterizzato dalla presenza di ematuria associata o meno a proteinuria. La malattia può esordire con il caratteristico **episodio intrainfettivo di macroematuria** in cui le urine sono color coca-cola. La macroematuria, che si osserva prevalentemente in concomitanza di un processo infettivo delle alte vie respiratorie, ha durata variabile da poche ore ad alcuni giorni. Inoltre tale episodio può ripetersi più volte nel corso degli anni in concomitanza di altri processi infettivi che interessano le mucose. La caratteristica intrainfettiva della macroematuria differenzia questa malattia dalle glomerulonefriti postinfettive, in cui l'episodio di

macroematuria si osserva dopo un intervallo di 7-14 giorni (periodo d'incubazione) dall'episodio infettivo.

Negli intervalli tra più episodi persiste una microematuria associata o meno a proteinuria. In alcuni casi in occasione della macroematuria si può osservare una riduzione della diuresi giornaliera e ipertensione arteriosa. L'episodio di macroematuria può essere unico e in tal caso a esso segue solo la persistenza della microematuria, oppure *la macroematuria può essere episodica e interval-lata da microematuria*. Gli episodi di macroematuria infettiva si osservano nel 35% dei pazienti. Gli episodi di macroematuria si riducono con l'avanzare dell'età.

Nel 50-60% dei casi la malattia esordisce solo con *microematuria persistente*, senza alcun episodio di macroematuria rilevabile all'anamnesi; in realtà, in alcuni di questi casi è facile accertare, con un accurato interrogatorio, che il paziente ha presentato in passato urine ipercromiche in occasione di un processo infettivo delle alte vie respiratorie, senza dare alcuna importanza a questo aspetto delle urine. Nel 3% dei pazienti la malattia può esordire con edema, ipertensione, oligo-anuria; il 20-25% di questi pazienti necessita del trattamento dialitico. In questi casi si possono osservare alla biopsia renale le semilune a livello glomerulare.

Nel 3-6% dei pazienti la malattia può esordire con una sindrome nefrosica, specialmente nei bambini e negli adolescenti.

Occasionalmente il referto biotico di un soggetto, che presenta solo ipertensione asintomatica e/o proteinuria, rivela una glomerulonefrite di Berger. Inoltre, solo in pochi casi la malattia esordisce con il quadro classico di una glomerulonefrite acuta poststreptococcica caratterizzato da febbre, macroematuria tardiva, ipertensione arteriosa, edema del volto e riduzione della diuresi giornaliera.

DATI DI LABORATORIO

Sono presenti *elevati livelli sierici di IgA* nel 30-50% dei pazienti; generalmente i valori elevati persistono durante il lungo decorso della malattia. L'analisi qualitativa delle IgA evidenzia una prevalenza delle forme polimere di cui alcune con attività autoanticorpale (fattore reumatoide IgA).

Il dosaggio degli *immunocomplessi circolanti* dimostra elevati livelli di IgA1-IgM e IgA1-IgG, che aumentano ulteriormente nella fase acuta della malattia (febbre, infezione delle alte vie respiratorie, macroematuria). I livelli sierici di C3, C4 e fattore B della properdina sono nell'ambito della norma, tuttavia il dosaggio dei loro frammenti (C3b e C3bi) dimostra valori elevati e quindi suggerisce una possibile attivazione del sistema del complemento.

La *microematuria* può essere valutata dal punto di vista qualitativo con la conta di Addis effettuata al microscopio con contrasto di fase. La presenza di emazie dismorfiche e di cilindri ematici depone per una microematuria di provenienza glomerulare.

La *proteinuria* può essere lieve, moderata o grave; generalmente essa è in rapporto all'entità del danno renale. La proteinuria glomerulare selettiva regredisce con il trattamento corticosteroidico mentre quella non selettiva persiste. Molte volte una proteinuria abbondante precede la comparsa di un'ipertensione arteriosa.

Tutti questi dati di laboratorio devono essere integrati dal referto della biopsia renale. L'ecografia renale evidenzia spesso una normale morfologia dei reni o una lieve iperecogenicità della corticale.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

Il primo studio biotico sulla glomerulonefrite di Berger è stato effettuato dallo stesso Autore nel 1962 in collaborazione con Galle. Essi individuarono una forma di glomerulonefrite caratterizzata da depositi fibrinoidi intercapillari che furono meglio definiti alla microscopia elettronica nel 1964 da Galle. Questi depositi furono descritti anche da altri, che non osservarono alcun rapporto tra dimensione, aspetto dei depositi e durata della malattia.

Al *microscopio ottico* le alterazioni istologiche nei glomeruli consistono in un aumento della matrice mesangiale e nell'ipercellularità del mesangio. Si possono osservare glomeruli apparentemente normali alternati ad altri che presentano un'incrementata cellularità. La proporzione fra glomeruli normali e anormali non è costante, per cui si può osservare una notevole variazione di lesioni proliferative. In realtà, dopo le prime descrizioni istologiche di Berger lo spettro di anomalie glomerulari osservate è ampiamente aumentato. Pertanto tutte le alterazioni morfologiche del danno glomerulare, comprese la sclerosi segmentaria, l'adesione del flocculo, la proliferazione endocapillare e le semilune, si possono osservare nella glomerulonefrite di Berger. Le lesioni possono essere presenti anche a livello tubulare (atrofia cellulare, ispessimento della membrana basale), interstiziale (edema, infiltrato, fibrosi) e vascolare (fibrosi intinale, ialinosi arteriolare) (Figg. 7.28-7.38, DVD).

La classificazione istologica della glomerulonefrite di Berger comprende *tre gradi di lesioni renali*, come illustrato nella tabella 7.6.

Essa è basata principalmente sull'entità della proliferazione cellulare mesangiale e della glomerulosclerosi focale, sul numero delle semilune, sulla presenza o assenza di atrofia tubulare, sull'infiltrazione cellulare interstiziale e sulla fibrosi.

Le biopsie effettuate immediatamente *dopo un episodio di macroematuria* rivelano la presenza di foci attivi di proliferazione epiteliale che scompaiono successivamente. I pazienti che presentano il quadro clinico di una glomerulonefrite rapidamente progressiva mostrano alla biopsia renale numerose semilune e una glomerulonefrite diffusa sclerosante. In questi casi la rapida formazione di semilune è dovuta al passaggio di cellule e di proteine plasmatiche nella capsula in seguito a una rottura della parete dei capillari glomerulari. La presenza di fibrina e di altre sostanze biologicamente attive stimola l'accumulo di monociti e conseguentemente la proliferazione locale dell'epitelio viscerale e parietale; pertanto si ha in una prima fase la formazione di semilune in fase proliferativa che successivamente divengono sclerotiche.

Vi sono pochi lavori che descrivono la *progressione delle lesioni renali* osservata in biopsie eseguite a distanza di tempo sullo stesso soggetto. Le lesioni proliferative con piccoli cambiamenti e, in alcuni casi, la proliferazione delle cellule mesangiali sono rimpiazzate da un incremento della matrice mesangiale. La sclerosi glomerulare, la fibrosi interstiziale e le alterazioni della parete vasale aumentano con il passare del tempo sebbene vi sia un'ampia variazione nell'entità di questi incrementi tra i pazienti. È stata rilevata una stretta correlazione tra i livelli sierici di creatinina, osservati all'epoca della biopsia renale, e il grado delle lesioni istologiche.

La biopsia renale è un ottimo parametro per valutare la prognosi della malattia.

Le lesioni istologiche osservate nei bambini con glomerulonefrite di Berger hanno un ampio spettro, che è rappresentato da una combinazione variabile di ipercellularità mesangiale e incremento della matrice mesangiale.

Poiché tutti i glomeruli, sia quelli lesi che quelli sani, presentano all'esame dell'*immunofluorescenza* depositi mesangiali di IgA, è chiaro che la definizione iniziale di glomerulonefrite focale e segmentaria non è esatta. Infatti sin dal 1970 studi di microscopia ottica ed elettronica hanno dimostrato che esiste un ampio spettro di lesioni glomerulari in questa malattia. Inoltre, l'ipercellularità mesangiale focale o diffusa con l'aumento della matrice mesangiale si osserva anche in altre glomerulonefriti (come la forma focale e segmentaria e la nefropatia diabetica) e in altre malattie sistemiche. Pertanto i caratteristici depositi mesangiali di IgA, associati o meno a IgG, IgM e C3, sono essenziali per la diagnosi di glomerulonefrite di Berger (Figg. 7.39-7.41, DVD).

I depositi di IgA sono esclusivamente di tipo IgA1 con prevalenza di catene leggere lambda (λ). Le IgA, costantemente presenti, si possono associare a C3 nell'80-90% dei casi; inoltre si possono osservare depositi di IgG nel 50-70% dei casi e di IgM nel 30-60%. È raro osservare i primi componenti del complemento come il C1q e il C4 che, se sono presenti, si associano a IgG e a IgM. I depositi di fibrina-fibrinogeno si riscontrano nel 30-40% dei casi e sono più frequenti nei glomeruli che hanno semilune.

È stata riportata la presenza di C3 al polo vascolare in associazione con una grave arteriosclerosi. Queste lesioni sembrano precedere la comparsa dell'ipertensione. Dati analoghi sono stati riportati in altre forme di glomerulonefrite.

I depositi di IgA possono essere confinati esclusivamente al mesangio o estendersi alla parete dei capillari glomerulari (Figg. 7.42-7.44, DVD). In biopsie seriate si è potuto accertare che la sede dei depositi può cambiare e passare da capillare a mesangiale e viceversa. Quando vi è il passaggio da mesangiale a capillare, conseguentemente si osserva un deterioramento della funzione renale.

Tabella 7.6 Classificazione istologica della IgAN

Grado	Classe	Alterazioni glomerulari	Alterazioni tubulo-interstiziali
I (lieve)	A	• glomeruli normali	
	B	• lieve cellularità mesangiale	
	C	• lieve incremento matrice mesangiale	
<i>La presenza di qualche glomerulo sclerotico non rimuove il campione bioptico da questa categoria</i>			
II (moderato)	A	• <25% dei glomeruli con moderata proliferazione mesangiale focale e segmentaria e rara sclerosi • piccole e rare semilune	• occasionale infiltrato interstiziale focale
	B	• <50% dei glomeruli con moderata proliferazione mesangiale focale e segmentaria e/o sclerosi • proliferazione endocapillare con ostruzione capillare • adesioni e semilune in meno del 25% dei glomeruli	• infiltrato interstiziale focale in meno del 25% dell'area corticale
	C	• >50% dei glomeruli con proliferazione segmentaria e/o sclerosi • adesioni e semilune cellulari fino al 50% dei glomeruli	• atrofia tubulare e infiltrato interstiziale fino al 50% dell'area corticale
<i>La presenza di qualche semiluna fibrosa e/o area di fibrosi interstiziale non rimuove il campione bioptico da questa categoria</i>			
III (grave)	A	• <25% dei glomeruli con sclerosi focale segmentaria o globale • adesioni e semilune fibrose in meno del 25% dei glomeruli	• atrofia tubulare, infiltrato interstiziale e sclerosi in meno del 25% dell'area corticale
	B	• >50% dei glomeruli con sclerosi • adesioni e semilune fibrose al 50% dei glomeruli	• atrofia tubulare, infiltrato interstiziale e sclerosi fino al 50% dell'area corticale
	C	• >50% dei glomeruli con sclerosi • adesione e semilune fibrose in più del 50% dei glomeruli	• atrofia tubulare, infiltrato interstiziale e sclerosi in più del 50% dell'area corticale
<i>La presenza di qualche lesione proliferativa non rimuove il campione bioptico da questa categoria</i>			
Grado I: lesioni minime o minori			
Grado II: glomerulonefrite focale e segmentaria o proliferativa diffusa (prevalenza delle lesioni proliferative)			
Grado III: glomerulonefrite cronica in fase avanzata (prevalenza delle lesioni sclerotiche)			

È possibile osservare la ricomparsa dei depositi mesangiali di IgA nei reni trapiantati in pazienti che avevano avuto precedentemente una glomerulonefrite di Berger evoluta verso l'insufficienza renale cronica.

La lesione più caratteristica che si osserva al **microscopio elettronico** è costituita dalla presenza di depositi densi in sede mesangiale e paramesangiale. La loro quantità, dimensione, densità e forma varia da glomerulo a glomerulo e da un'area mesangiale all'altra.

La membrana basale glomerulare dimostra alcune alterazioni come assottigliamento, spaccatura o sdoppiamento della lamina densa in un terzo dei casi.

Si possono trovare depositi anche nella parete dei capillari glomerulari periferici, con localizzazione sottoendoteliale e, più raramente, sottoepiteliale.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

La revisione clinica di numerose casistiche con oltre 200 pazienti nel mondo ha dimostrato che la glomerulonefrite di Berger ha un *decorso* lento e graduale verso l'insufficienza renale cronica. Le curve di sopravvivenza della funzione renale dimostrano che dopo 15 anni dall'epoca in cui è stata praticata la biopsia renale il 40% dei pazienti è in trattamento sostitutivo (dialitico o trapianto). Poiché la malattia inizia prevalentemente nella seconda e terza decade di vita, è evidente che soggetti adulti giovani iniziano il trattamento dialitico quando sono nella piena attività lavorativa. Pertanto questa malattia, che è la forma più frequente di glomerulonefrite e la prima causa di insufficienza renale cronica nei maschi, è responsabile di un trattamento sostitutivo precoce. Ne consegue che la glomerulonefrite di Berger ha notevoli risvolti anche dal punto di vista sociale.

I *fattori prognostici* sfavorevoli per una più rapida progressione della malattia verso l'insufficienza renale cronica terminale sono rappresentati da:

1. un referto biotico che evidenzia un'estesa glomerulosclerosi e fibrosi interstiziale anche in presenza di una funzione renale normale;
2. la presenza di una proteinuria moderata o elevata all'atto della biopsia renale;
3. l'evidenza di una creatininemia superiore a 1,5 mg/dl o una clearance della creatinina inferiore a 70 ml/min;
4. la presenza di uno stato ipertensivo.

Altri fattori, molto significativi, sono l'*età* (la malattia evolve più facilmente quando è diagnosticata in età adulta, probabilmente per una tardiva visita medica) e il *sex* (la prognosi è meno favorevole nell'uomo).

TERAPIA

Oggi si utilizzano corticosteroidi e ACE-inibitori. L'evidenza clinica sull'efficacia di questi farmaci è ancora controversa. Comunque, prima di scegliere la terapia, è necessario conoscere il referto della biopsia renale perché l'approccio terapeutico è subordinato al grado delle lesioni che si osservano.

Nelle *forme lievi*, in assenza di proteinuria, ipertensione e insufficienza renale, è consigliabile non praticare alcuna terapia. L'uso degli ACE-inibitori è valido nei casi con proteinuria lieve o moderata. Nei pazienti con proteinuria severa (3 g/die) si possono somministrare corticosteroidi (prednisone, 1 mg/kg × 6 mesi) seguiti da ACE-inibitori (da 1,5 a 5 mg/die nella fase iniziale, aumentando successivamente il dosaggio).

Nelle *forme moderate*, dove i processi proliferativi e infiammatori a livello glomerulare e interstiziale sono estesi, è consigliabile l'uso dei corticosteroidi con lo stesso dosaggio precedentemente descritto, anche in assenza di proteinuria. È opportuno associare anche gli ACE-inibitori con dosaggi crescenti. Non vi sono ancora evidenze cliniche positive sull'uso dei farmaci immunosoppressori.

Nelle *forme severe*, dove prevalgono i processi sclerotici a livello glomerulare e tubulo-interstiziale, è consigliabile solo l'uso degli ACE-inibitori per ritardare l'inizio del trattamento sostitutivo (dialisi, trapianto).

GLOMERULONEFRITE DI BERGER

Definizione

Nefropatia caratterizzata da episodi ricorrenti di macroematuria in occasione di episodi infettivi e persistenza di microematuria negli intervalli tra questi episodi.

Assenza di malattie sistemiche, epatiche e delle basse vie urinarie.

Eziopatogenesi

Aumentata attività dei linfociti T α helper; ridotta attività dei linfociti T α suppressor; incremento delle IgA sier-

(segue)

(continua)

che (50% dei casi); incremento delle IgA1 polimere; presenza di fattore reumatoide IgA; presenza di IC (IgA1-IgG; IgA1-IgM); aumentata produzione di IL-2; presenza di IgA1 povere di galattosio.

Sintomatologia

Episodio intrainfettivo di macroematuria; ripetuti episodi di macroematuria; microematuria persistente; proteinuria lieve, moderata, grave.

Dati di laboratorio

Elevati livelli sierici di IgA (50% dei casi); elevati livelli sierici di IgA1 polimere; elevati livelli di IC (IgA1-IgG; IgA1-IgM); presenza di fattore reumatoide IgA; microematuria; proteinuria (lieve, moderata, grave).

Biopsia renale

MO Grado I: lesioni minime o minori.

Grado II: glomerulonefrite focale e segmentaria.

Grado III: glomerulonefrite diffusa sclerosante.

IMF: depositi mesangiali prevalenti di IgA; possono essere presenti IgG, IgM, C3.

ME: depositi elettrondensi in sede mesangiale e paramesangiale.

Decorso clinico

Funzione renale normale; insufficienza renale cronica; uremia terminale.

Prognosi

Fattori sfavorevoli: età, sesso, proteinuria moderata o grave, ipertensione arteriosa, insufficienza renale.

Terapia

Forme lievi: ACE-inibitori; corticosteroidi quando la proteinuria è nefrosica.

Forme moderate: ACE-inibitori, corticosteroidi.

Forme gravi: ACE-inibitori.

Anomalie urinarie transitorie e permanenti

DEFINIZIONE

Le anomalie urinarie sono alterazioni dei parametri urinari rilevati per motivi occasionali con un comune esame delle urine in assenza di lesioni delle alte e basse vie urinarie e di malattie sistemiche. Le alterazioni più ricorrenti, che si possono riscontrare nella pratica clinica, sono la **microematuria**, la **proteinuria**, la **glicosuria** e la **cilindruria**. Esse possono essere isolate o combinarsi tra loro conferendo un differente significato all'esame delle urine.

EPIDEMIOLOGIA

Una casistica di biopsie renali, eseguita in soggetti con microematuria persistente, mostrava un'IgA-nefropatia nel 34% dei casi, una nefropatia da membrane basali sottili nel 43% e forme variabili da tessuto renale normale a diverse forme di glomerulonefriti e nefriti tubulo-interstiziali nel 43% dei soggetti.

EZIOPATOGENESI

La **microematuria glomerulare** può essere causata da diverse condizioni: **fisiologiche** (esercizio fisico prolungato, posizione eretta), **familiari**, **patologiche transitorie** (febbre, immunizzazione), **patologiche persistenti** (tutte le glomerulonefriti e le sindromi nefrosiche idiopatiche, ipertensione arteriosa, farmaci, ipercalciuria); in queste ultime condizioni la microematuria si accompagna a proteinuria lieve, media o grave associata o meno a sindrome nefrosica in una fase successiva.

L'**ematuria ricorrente benigna**, definita anche **nefropatia delle membrane basali sottili** o **ematuria benigna familiare**, è caratterizzata da una microematuria persistente con rari episodi di

macroematuria. Colpisce la giovane età e anche gli adulti senza alcuna differenza di sesso. Nel 30-60% dei casi è presente una proteinuria.

In molti casi alcuni componenti della famiglia presentano la microematuria, per cui si parla di ematuria familiare benigna con trasmissione ereditaria dominante autosomica. Non sono presenti alterazioni dell'udito e dell'apparato visivo, che invece si osservano nella sindrome di Alport.

La **sindrome ematurica con dolore lombare** è caratterizzata da episodi ricorrenti di macroematuria in giovani donne che fanno uso di contraccettivi. Sporadicamente si osserva proteinuria. La funzione renale e la pressione arteriosa sono nella norma.

La **proteinuria** è un'anomalia urinaria che si può osservare isolata o in associazione a una microematuria. Le condizioni responsabili di una proteinuria sono esposte nel capitolo 3.

La **proteinuria asintomatica senza ematuria** è una condizione caratterizzata da proteinuria isolata (<2 g/die) senza alcuna alterazione del sedimento urinario. La funzione renale e i valori pressori sono nella norma; non vi sono alterazioni dei dati di laboratorio.

I soggetti presentano una proteinuria ortostatica o posturale. L'esperienza clinica suggerisce l'utilità della biopsia renale nei casi con proteinuria persistente (1-2 g/die) per molti mesi, in assenza di altre malattie.

Particolare attenzione deve essere posta alla **microalbuminuria**, che può essere transitoria o permanente; essa è l'espressione di una iperfiltrazione glomerulare che si può osservare in diverse condizioni morbose misconosciute nella fase iniziale (diabete mellito, ipertensione arteriosa ecc.).

La presenza di una **glicosuria** ricorre in condizioni fisiologiche (gravidanza) e patologiche (diabete, tubulopatie ecc.).

La **cilindruria** è un'anomalia variabile e dipende dal tipo di cilindro che si osserva nelle urine.

SINTOMATOLOGIA

La **microematuria** può essere **occasionale** (quando non è confermata dagli esami successivi), **saltuaria** (presente in un terzo di tutti gli esami di urine praticati), **persistente** (si osserva in tutti gli esami), **familiare** (presente in almeno un familiare, meglio se in un genitore). La microematuria può essere **asintomatica** (scoperta in un esame di urine eseguito per motivi occasionali come scuola, visita di leva, lavoro, assicurazione) o **isolata** (reperti clinico-laboratoristici normali con anamnesi silente per malattie renali).

DATI DI LABORATORIO

L'origine della microematuria può essere individuata con l'esame morfologico delle emazie presenti nelle urine fresche subito dopo l'emissione. La conta di Addis con contrasto di fase permette di distinguere la **microematuria di origine glomerulare** (globuli rossi dismorfici e alterati nella forma) da quella **non glomerulare** (globuli rossi normali nella morfologia e nel contenuto di emoglobina). Nella **sindrome ematurica con dolore lombare** i dati di laboratorio evidenziano elevati livelli plasmatici di fibrinopeptide A, iperaggregabilità piastrinica e ridotti valori di PGI₂.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

L'indicazione alla biopsia renale può in queste forme chiarire la causa della microematuria. Spesso il **referto istologico** rivela la presenza di glomeruli normali; in tal caso la tecnica dell'**immunofluorescenza** e la microscopia elettronica sono di grande ausilio perché nel primo caso si può diagnosticare un'IgA-nefropatia, oppure depositi di IgM, IgG e C3, o C3 isolato e localizzato sulle arteriole efferenti. Con la **microscopia elettronica** è possibile osservare la presenza di depositi sottoepiteliali, sottoendoteliali o paramesangiali che sono l'espressione di un recente episodio infettivo batterico o virale. In una piccola percentuale di casi si può riscontrare un assottigliamento della membrana basale dei glomeruli.

La biopsia renale, nell'**ematuria ricorrente benigna**, mostra alla microscopia ottica glomeruli normali e assenza di depositi alla fluorescenza; è invece importante il referto della microscopia elettronica, perché si può osservare il classico assottigliamento della membrana basale (riduzione dello spessore di un terzo).

Nella *sindrome ematurica con dolore lombare* la biopsia renale rivela, alla microscopia ottica, glomeruli normali con assottigliamento della parete delle arterie interlobulari; all'immunofluorescenza si osservano solo depositi di C3.

Nella *proteinuria asintomatica senza ematuria* la biopsia renale dimostra, nel 30% dei casi, glomeruli normali; nel 70% è presente una proliferazione mesangiale. L'immunofluorescenza è negativa.

DIAGNOSI

La conta di Addis svolge un ruolo importante per la diagnosi di microematuria glomerulare. La microematuria non glomerulare è causata da un processo flogistico o neoplastico che interessa le alte o le basse vie urinarie e la prostata.

La proteinuria, nelle sue varianti (lieve, moderata e severa), può essere diagnosticata sulla raccolta delle urine delle 24 ore.

Lo studio della biopsia renale, con particolare riferimento anche alla microscopia elettronica, riveste un ruolo importante nella diagnosi delle microematurie persistenti glomerulari e delle proteinurie.

Nella pratica clinica per meglio approfondire le cause di un'anomalia urinaria è consigliabile osservare un *protocollo operativo* che si articola in *tre fasi*.

Nella *prima fase* il medico valuta con attenzione, durante la visita ambulatoriale, gli esami di laboratorio eseguiti in precedenza dal paziente e prescrive i seguenti esami: creatininemia e relativa clearance, proteinuria delle 24 ore, conta di Addis con contrasto di fase ed ecografia renale. Gli esami possono essere praticati con una cadenza mensile. Nel bambino è utile valutare il rapporto proteinuria/creatininuria perché non è facile eseguire in modo corretto la raccolta delle urine delle 24 ore.

Nella *seconda fase* il medico, nel valutare i risultati degli esami prescritti, si potrà trovare di fronte a un'ematuria di origine renale o non renale o a una proteinuria persistente.

In questi casi l'iter diagnostico deve essere diverso:

- a) se il soggetto presenta una microematuria glomerulare con un'anamnesi muta per macroematuria intra- o postinfettiva, una funzione renale normale, una proteinuria assente o inferiore al grammo nelle 24 ore e un'ecografia renale nella norma, sarà sufficiente un controllo ambulatoriale ogni 6 mesi;
- b) se il soggetto ha una microematuria glomerulare associata a una proteinuria superiore al grammo nelle 24 ore e una funzione renale normale o alterata sarà utile praticare la biopsia renale dopo aver eseguito l'urografia;
- c) lo stesso comportamento deve essere adottato se il soggetto presenta una proteinuria persistente che supera i due grammi nelle 24 ore;
- d) se il soggetto ha un'ematuria non glomerulare si consigliano i seguenti esami: ricerca del bacillo di Koch nelle urine per 3 giorni consecutivi, citologia urinaria e urografia.

Nella *terza fase* si valutano gli esami di laboratorio riportati al punto a) e al punto d) e il risultato della biopsia renale indicata nei punti b) e c). Comunque, in questa fase il medico curante dovrà contattare il nefrologo per i punti a) (dopo un anno di osservazione), b) e c), e l'urologo per il punto d).

La *diagnosi di ematuria ricorrente benigna* deve essere sospettata quando il soggetto con microematuria persistente ha un'età inferiore a 40 anni, non presenta alterazioni dell'udito e della vista e ha una funzione renale normale e valori pressori nella norma, con presenza di microematuria isolata in altri componenti della famiglia.

Per differenziare questa forma dalla sindrome di Alport frusta è utile evidenziare nella biopsia renale la presenza dell'antigene di Goodpasture nella membrana basale del glomerulo mediante l'uso di un anticorpo anti-MBG fluoresceinato, perché esso è assente nella sindrome di Alport.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

In generale la prognosi della *microematuria isolata* è buona sia negli adulti sia nei bambini e circa il 50% dei casi presenta una remissione entro 5 anni dalla scoperta della microematuria, mentre

pochissimi possono presentare un peggioramento della funzione renale. Tuttavia è necessario sottolineare che quando la microematuria si associa a una proteinuria giornaliera superiore al grammo è necessario eseguire la biopsia renale perché è frequente il riscontro di una glomerulonefrite cronica. La prognosi dell'*ematuria ricorrente benigna* è buona, anche se in rarissimi casi è stata osservata un'evoluzione verso l'insufficienza renale cronica.

La prognosi della *sindrome ematurica con dolore lombare* è buona. In alcuni pazienti la ridotta assunzione di contraccettivi o il trattamento con farmaci antitrombotici o anticoagulanti può migliorare la sintomatologia.

La prognosi della *proteinuria ortostatica è benigna*; tuttavia, dipende dall'entità delle lesioni che si osservano alla biopsia renale. Nella diagnosi differenziale si deve distinguere questa forma dalle glomerulonefriti acute in fase risolutiva e da quelle croniche, che possono iniziare con una modesta proteinuria. Non si deve prescrivere alcuna terapia finché la proteinuria è modesta.

ANOMALIE URINARIE TRANSITORIE E PERMANENTI

Definizione di microematuria

Occasionale: non confermata dagli esami successivi.

Saltuaria: presente in almeno un terzo degli esami di urina.

Persistente: presente in tutti gli esami di urina.

Familiare: presente in almeno un familiare.

Asintomatica: scoperta fortuitamente in un esame eseguito per motivi occasionali.

Isolata: reperti clinico-laboratoristici normali con anamnesi silente per malattie renali.

Definizione di proteinuria

Transitoria, permanente, ortostatica, microalbuminuria.

Cause della microematuria glomerulare

Condizioni *fisiologiche*: esercizio fisico prolungato, sport pesante, ortostatismo.

Condizioni *familiari*: sindrome della membrana basale sottile, sindrome di Alport, sindrome di Fabry, anemia a cellule falciformi.

Condizioni *patologiche transitorie*: febbre, immunizzazione.

Condizioni *patologiche persistenti*: glomerulonefriti e sindromi nefrosiche idiopatiche nella fase iniziale, glomerulonefrite di Berger, glomerulonefrite poststreptococcica in fase di risoluzione, ipertensione arteriosa, farmaci, ipercalciuria (bambini).

Esami di laboratorio utili per valutare un'anomalia urinaria

3 esami di urina (urine del mattino) nello spazio di 3 mesi di cui uno, nella donna, dopo tamponamento vaginale.

3 analisi quantitative e qualitative delle proteine urinarie (urine delle 24 ore) nello spazio di 3 mesi.

3 urinocolture nello spazio di 3 mesi.

Emocromo completo: azotemia.

Piastrine: creatininemia.

Studio coagulativo: TAS, PCR, RA test.

VES: immunoglobuline sieriche.

Protidemia totale e frazionata, ANA e anti-dsDNA.

Protocollo operativo

Prima fase: valutazione degli esami di laboratorio eseguiti in precedenza, prescrizione dei seguenti esami: creatininemia e clearance, proteinuria delle 24 ore (nel bambino rapporto proteinuria/creatininuria), conta di Addis con contrasto di fase, ecografia renale.

Seconda fase: microematuria glomerulare isolata: controllo ambulatoriale ogni 3 mesi; microematuria glomerulare associata a proteinuria >1 g: urografia e biopsia renale; proteinuria persistente >2 g/24 ore: biopsia renale; microematuria non glomerulare: ricerca del bacillo di Koch nelle urine, citologia urinaria, urografia.

Terza fase: valutazione degli esami prescritti, contatti con il nefrologo e l'urologo.

D. SINDROME NEFROSICA

Definizione

È una sindrome caratterizzata da **edema** (volto, piedi, mani), **proteinuria** (>3 g/die), **ipòalbuminemia** e, frequentemente, **ipercolesterolemia**.

Alla biopsia renale si osserva un'ampia varietà di lesioni glomerulari.

Epidemiologia

Nei **bambini** la sindrome nefrosica è causata nel 90% dei casi da una glomerulonefrite a lesioni minime o da una glomerulosclerosi focale e segmentaria. La sezione pediatrica del registro italiano delle biopsie renali riporta una frequenza del 34,5% per la glomerulonefrite a lesioni minime e del 16,9% per la glomerulosclerosi focale e segmentaria.

Negli **adulti** la sindrome nefrosica è più frequentemente causata da una glomerulonefrite membranosa (nel 32,9% dei casi), seguita dalla glomerulosclerosi focale e segmentaria (12,3%) e dalla glomerulonefrite a lesioni minime (12%).

Eziopatogenesi

Gli **agenti eziologici** responsabili delle glomerulonefriti primitive sono spesso sconosciuti, mentre nelle forme secondarie sono in causa antigeni batterici, virali, protozoari ed elmintici.

I meccanismi patogenetici sono basati su un danno del podocita che consegue alla deposizione di immunocomplessi circolanti o formati *in situ* (glomerulonefrite membranosa, membrano-proliferativa, lupica), ad alterata funzione della cellula (glomerulonefrite a lesioni minime, glomerulosclerosi focale) oppure a disordini metabolici (diabete, amiloidosi).

La barriera filtrante del glomerulo è formata da tre strati che sono:

- a) l'endotelio fenestrato;
- b) la membrana basale;
- c) il podocita con il diaframma sottile.

Ulteriori dettagli sono descritti nel capitolo 1. **Il podocita svolge quattro importanti funzioni:**

1. regola la permeabilità selettiva glomerulare;
2. ricoprendo la matassa glomerulare, protegge la parete del capillare glomerulare dalla forza distensiva della pressione idraulica intracapillare in collaborazione con le cellule mesangiali;
3. rimodella la membrana basale glomerulare in collaborazione con le cellule endoteliali e mesangiali;
4. svolge una funzione di endocitosi per alcune proteine filtrate. È chiaramente evidente che il podocita gioca un ruolo fondamentale nell'architettura del glomerulo per la presenza del sottile diaframma presente tra i pedicelli dei podociti attraverso cui filtra il plasma con le sue molecole.

La sindrome nefrosica è causata da un'alterata funzione del podocita per cui i quadri clinici che ne derivano sono anche definiti **podocitopatie** che possono identificarsi in tre gruppi.

Il **primo gruppo** è caratterizzato da una conservazione numerica dei podociti che presentano alterazioni anatomiche (fusione dei podociti) e del diaframma sottile tali da causare la perdita di alcune proteine come l'albumina e la transferrina. In questo gruppo è presente la glomerulonefrite a lesioni minime. Nel **secondo gruppo** c'è una riduzione numerica dei podociti che si sono distaccati dalla membrana basale e sono andati incontro ad apoptosi accelerata. In questo gruppo è presente la glomerulosclerosi focale e segmentaria. Il distacco dei podociti scopre la membrana basale glomerulare che aderisce all'epitelio parietale della capsula del Bowman formando le sinechie. Infine il **terzo gruppo** è caratterizzato dalla proliferazione dei podociti che può essere di lieve entità e associata a un accumulo di matrice mesangiale (glomerulosclerosi mesangiale diffusa) o di notevole entità, tale da causare un collasso della matassa glomerulare (glomerulopatia collassante) (Fig. 7.45).

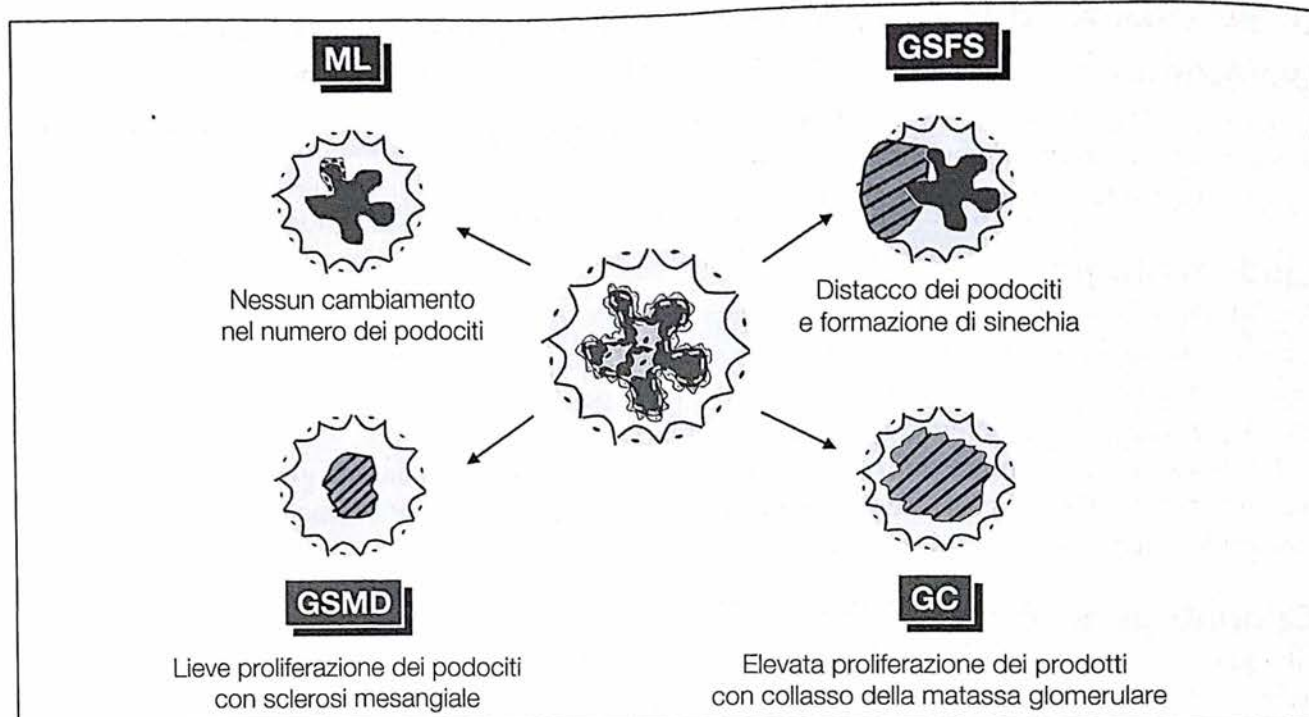


Figura 7.45 Alterazione dei podociti e sindrome nefrosica. Per le spiegazioni vedi testo.

Lesioni renali analoghe a quelle osservate nelle glomerulonefriti primitive con manifestazioni cliniche di tipo nefrosico si osservano anche nelle glomerulonefriti secondarie. Una sindrome nefrosica può essere causata anche da altre forme rare di nefropatia che sono congenite perché ci sono alterazioni dei geni che codificano le proteine del diaframma sottile. Esse sono elencate nella tabella 7.7.

È chiaramente evidente che soggetti con queste malattie, che possono beneficiare solo di un trapianto renale (con eventuale pericolo di ricomparsa della sindrome nefrosica), devono essere sottoposte, insieme ai familiari, a test genetici.

Il setaccio glomerulare formato da cellule endoteliali, membrana basale e podociti è costituito da pori che non permettono il passaggio di proteine con peso molecolare superiore a 150 kd. Quelle con peso molecolare tra 70 e 150 kd sono respinte dalle cariche anioniche dei glicosaminoglicani polianionici presenti nel setaccio glomerulare. Quindi il passaggio delle proteine è subordinato alla loro carica elettrica.

Tabella 7.7 Sindromi nefrosiche causate da alterazioni genetiche

Malattia	OMIM (N.)	Trasmissione autosomica	Locus	Gene	Proteina
SNC di tipo finnico	256300	Recessiva	19q131	NPHS1	Nefrina
SNC cortico-resistente	604766	Recessiva	1q25-31	NPHS2	Podocina
SNC di Pierson	150325	Recessiva	3p21	LAMB2	Laminina catena β 2
SNC nail-patella	161200	Dominante	9q34.1	LMX1B	LMX 1B
SNC di Denys-Drash	194080	Dominante	11p13	WT1	WT1
SNC di Frasier	136680	Dominante			
GSF (glomerulosclerosi focale e segmentaria)					
GSF1	603278	Dominante	19q13	ACTN4	α -actinina 4
GSF2	603965	Dominante	11q21-22	TRCP6	TRCP6

La **perdita delle proteine** attraverso il filtro glomerulare può essere causata da due condizioni:

- alterata e ridotta distribuzione delle cariche anioniche sulla barriera glomerulare, come avviene nella glomerulonefrite a lesioni minime;
- alterazione anatomica dei pori da parte delle lesioni istologiche, per cui si ha anche il passaggio di proteine di oltre 150 kd di peso molecolare, come si osserva nella glomerulonefrite membranosa.

La causa dell'alterata permeabilità per spostamento delle cariche nella glomerulosclerosi focale è attribuita a un fattore plasmatico, probabilmente prodotto dai linfociti, che riduce la permeabilità selettiva dell'albumina.

Sintomatologia

La triade sintomatologica (edema, proteinuria e ipoalbuminemia) caratterizza la sindrome nefrosica (Tab. 7.8).

- Edema.** Il vecchio concetto che questo sintomo fosse conseguente alla perdita delle proteine sieriche con la caduta della pressione oncotica è oggi superato, perché è stato dimostrato che la causa principale dell'edema è rappresentata dall'**aumentato riassorbimento di sodio a livello del tubulo distale**. Infatti, nello stadio iniziale della sindrome nefrosica la ritenzione sodica precede la comparsa della proteinuria severa e dell'ipoalbuminemia. Inoltre, nella fase iniziale della remissione la natriuresi migliora prima della riduzione della proteinuria. La ritenzione sodica è causata da un ridotto riassorbimento dello ione a livello del tubulo prossimale e da un aumentato riassorbimento di sodio a livello del tubulo distale (importante concetto da tenere presente per la scelta del diuretico da somministrare). Probabilmente questo aumentato riassorbimento è causato da una ridotta risposta della cellula tubulare al peptide natriuretico atriale (ANP) per un difetto postrecettoriale (accelerata digestione enzimatica del GMP ciclico, che è il secondo messaggero dell'ANP). Pertanto, il vecchio concetto di ipovolemia e ipoalbuminemia è superato dalle seguenti osservazioni:

- soggetti con sindrome nefrosica presentano valori normali o aumentati di volume plasmatico;
- i livelli di ormone natriuretico sono elevati;
- il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone non migliora la natriuresi;
- l'edema non si osserva in presenza di proteinuria elevata e in assenza di ritenzione sodica.

L'edema compare inizialmente a livello degli **arti inferiori** (Fig. 7.46, DVD). In alcune condizioni può essere notevolmente **esteso al corpo** e associarsi a **versamento pleurico e pericardico**. L'edema si osserva in particolar modo nelle zone dove la pressione interstiziale è bassa, come la **zona periorbitale e il volto** (Fig. 7.47, DVD); inoltre compare in altre zone del corpo in rapporto alla posizione occupata dal paziente (orto- o clinostatismo), per cui al mattino è presente prevalentemente al volto e in sede lombare, mentre la sera compare agli arti inferiori. L'evoluzione dell'edema è apprezzabile con la valutazione giornaliera del peso corporeo. In alcuni pazienti l'edema può associarsi a ipovolemia, che è caratterizzata da ipotensione ortostatica, tachicardia, vasocostrizione periferica, dolori addominali, diarrea, oliguria e, in alcuni casi, insufficienza renale acuta.

Tabella 7.8 Fattori responsabili della triade sintomatologica della sindrome nefrosica

Difetto postrecettoriale dell'ANP	→	Aumentato riassorbimento di sodio nel tubulo distale	→	Edema
Alterata distribuzione delle cariche anioniche nel filtro glomerulare	+	Alterato diametro dei pori del setaccio glomerulare	→	Proteinuria
Perdita proteica dell'albumina sierica	+	Ridotta sintesi epatica di albumina	→	Ipoalbuminemia

ANP = peptide natriuretico atriale.

- **Proteinuria.** È dovuta al passaggio di albumina e transferrina nelle urine, ma anche di altre proteine quando il danno renale è notevole. Essa è causata dall'alterata distribuzione delle cariche negative (anioniche) sulla superficie della parete dei capillari glomerulari e dall'aumentato diametro dei pori della membrana basale. La proteinuria può essere variabile; oscilla dai 3 g/die a oltre 10 g/die.
- **Ipoalbuminemia.** È così definita quando i valori di ipoalbuminemia sono inferiori a 2,5 g/dl. Essa compare quando la sintesi epatica di albumina non compensa più la perdita urinaria. In tal caso è presente una correlazione inversa tra albuminemia e proteinuria. Si può osservare ipoalbuminemia nei pazienti con proteinuria non molto elevata; generalmente in questi soggetti un'alterata permeabilità della parete dei capillari con sequestro di albumina nel compartimento extravascolare può spiegare l'ipoalbuminemia.

Dati di laboratorio

La proteinuria supera i 3 g/die. È definita nefrosica quando la perdita proteica urinaria supera i 3,5 g/1,73 m² di superficie corporea/die.

I fattori che contribuiscono particolarmente alle variazioni della proteinuria sono il filtrato glomerulare, la concentrazione di albumina nel plasma e la quantità di proteine introdotte quotidianamente con la dieta. Il dosaggio della proteinuria spesso non considera questi fattori, se si tiene presente che una ridotta proteinuria può essere dovuta a ipoalbuminemia causata da iposintesi epatica o ridotto apporto proteico con la dieta. Pertanto, è consigliabile esprimere la perdita proteica con la clearance dell'albumina o con il **rapporto clearance albumina/clearance creatinina**. Un'altra possibilità è quella di esprimere la perdita proteica urinaria con un **rapporto albuminuria/creatininuria** in un campione di urine, senza effettuare la raccolta delle 24 ore. In tal caso un rapporto superiore a 3,5 indica la presenza di una sindrome nefrosica.

Lo studio della proteinuria, eseguito con l'elettroforesi delle urine, in passato è servito a valutare indirettamente l'entità del danno renale. Oggi non è più utilizzato perché vi è la possibilità di eseguire una biopsia renale che fornisce dati più precisi per la diagnosi e la prognosi.

Un metodo molto valido per determinare la selettività della barriera glomerulare è lo studio della clearance dei destrani con carica neutra, anionica (destrano solfato) e cationica (DEAE destrano).

La **protidemia** è inferiore a 5 g/dl. Il tracciato elettroforetico delle sieroproteine dimostra una iper- α_2 -macroglobulinemia e una ipogammaglobulinemia.

Con il termine **ipoalbuminemia** si intende un valore inferiore a 2,5 g/dl.

Altri dati di laboratorio sono: VES elevata, **ipocalcemia** totale senza riduzione del calcio ionizzato, **iperlipidemia** caratterizzata da ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.

In seguito all'aumentato riassorbimento di Na⁺ a livello del tubulo distale si osserva un'**inversione del rapporto urinario Na⁺/K⁺**.

Referto della biopsia renale

Le lesioni istologiche che si possono osservare sono quelle della **glomerulonefrite a lesioni minime**, della **glomerulosclerosi focale e segmentaria**, della **glomerulonefrite membranosa** e della **glomerulonefrite membrano-proliferativa**. Lesioni istologiche meno frequenti sono quelle della glomerulosclerosi mesangiale e della glomerulopatia con collasso del flocculo glomerulare.

È possibile osservare queste lesioni istologiche anche in altre malattie che possono presentare, oltre alla sintomatologia specifica, una sindrome nefrosica. Le malattie interessate sono il diabete mellito, il lupus eritematoso sistemico, la crioglobulinemia mista essenziale, la porpora di Schönlein-Henoch, l'amiloidosi renale, le glomerulonefriti postinfettive e la preeclampsia.

La sindrome nefrosica può presentarsi in altre forme di glomerulonefriti primitive, come la forma mesangiale proliferativa diffusa (caratterizzata da più di 4 cellule mesangiali nell'area periferica mesangiale), la malattia di Berger, la glomerulonefrite fibrillare e immunotattoide, così come nelle forme congenite (sindrome di Alport, sindrome "nail-patella", sindrome nefrosica congenita) e nel rigetto cronico del trapianto.

Diagnosi

Si basa sulla sintomatologia clinica, i dati di laboratorio e il referto della biopsia renale. La **sintomatologia clinica** è rappresentata dall'edema nella fase iniziale fugace perché è presente solo nelle ore serali quando il paziente si accorge che l'elastico del calzino ha causato una compressione sull'arto inferiore edematoso; molte volte è interessato più l'arto destro che il sinistro. L'esame obiettivo permette di individuare l'edema pretibiale mediante compressione della cute con il dito, che crea la fovea. Successivamente l'edema interessa gli arti inferiori in tutta la loro estensione sino a giungere all'edema scrotale e all'anasarca. Si può riscontrare un versamento liquido nelle cavità pleuriche e cardiaca. Può essere presente anche ipertensione arteriosa.

I **dati di laboratorio** sono rappresentati dall'ipoproteinemia, dall'ipoalbuminemia e dalla proteinuria nefrosica. In molti pazienti sono presenti alterazioni del metabolismo lipidico: **ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, incremento sierico delle LDL** (lipoproteine a bassa densità) **e delle VLDL** (lipoproteine a bassissima densità) (>3 g/die). I trigliceridi e le VLDL aumentano sistematicamente quando l'albuminemia è inferiore a 2 g/dl. Il lipidogramma mostra un'alterazione lipidica tipo IIa o IIb nel 60% dei pazienti, tipo V nel 30% e tipo III o IV nel restante 10%. Tutte queste alterazioni conferiscono il caratteristico aspetto lattescente al siero del paziente con sindrome nefrosica.

Le cause di queste alterazioni sono da ricondursi a una **perdita urinaria di fattori regolatori del metabolismo lipidico**, a un'**incrementata sintesi epatica di VLDL** e a un **alterato catabolismo delle lipoproteine**. Inoltre, la ridotta pressione oncotica riduce la conversione delle VLDL in LDL e, pertanto, si ha un'ipertrigliceridemia con VLDL elevate e ridotti valori di colesterolo ricco di LDL. La causa di questa mancata conversione è la perdita urinaria di alcuni fattori che la regolano, come la lipasi lipoproteica, la lecitina-colesterolo-acil-transferasi, l'apolipoproteina C II (che contiene VLDL) e l'orosomucoide. Alla perdita urinaria si associa anche l'accumulo di acidi grassi liberi nel sangue in sostituzione dell'albumina. Nelle gravi sindromi nefrosiche si può osservare una perdita urinaria di HDL con conseguenti bassi livelli plasmatici di HDL. La **lipiduria**, caratterizzata dalla presenza di corpi lipidici birifrangenti nelle urine, è un aspetto caratteristico delle urine in questi pazienti.

Sebbene il livello di colesterolo aumenti nel paziente nefrosico, il rapporto LDL/HDL può variare da valori normali a elevati; ciò comporta che non tutti i pazienti nefrosici sono a elevato rischio vascolare di tipo aterogeno (si tenga presente che questo rapporto è espressione di rischio di aterosclerosi).

Possono essere presenti ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia. L'elettroforesi sierica evidenzia un'iper- α_2 -macroglobulinemia e un'ipo- γ -globulinemia. Si osserva l'inversione del rapporto urinario Na^+/K^+ .

Complicanze

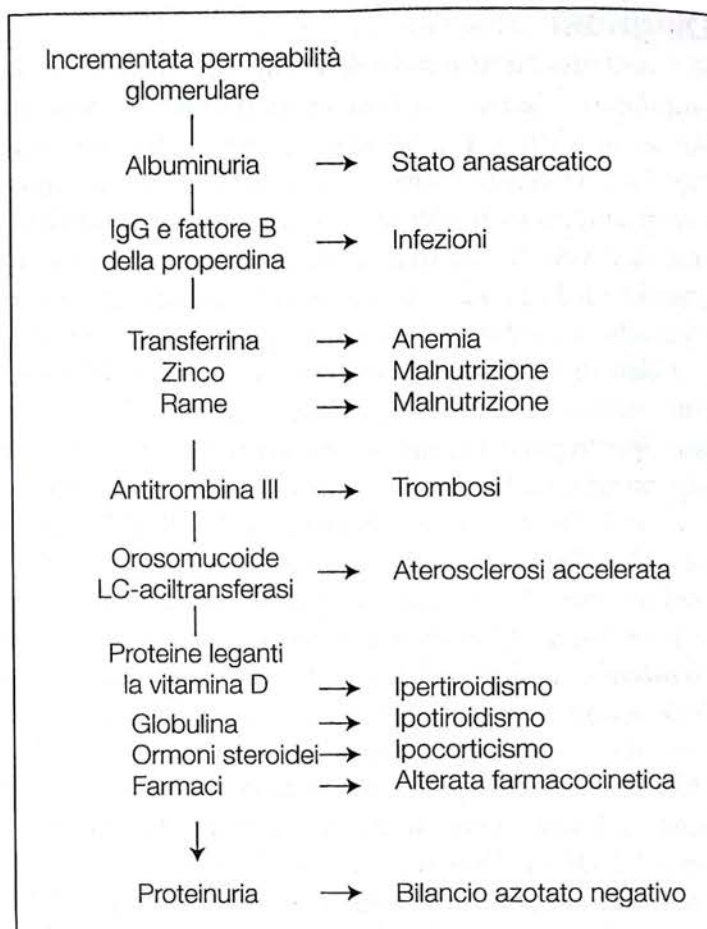
Esse rappresentano la conseguenza di una prolungata perdita di proteine, ioni ed enzimi con le urine (Fig. 7.48). In alcuni pazienti l'edema può estendersi a tutto il corpo e associarsi a uno **stato anasarcatco**.

Con la proteinuria si osserva non solo un'ipoalbuminemia, ma anche una ipoproteinemia caratterizzata dalla perdita di molte proteine importanti per i meccanismi di difesa dell'organismo.

Pertanto si può osservare una **bassa concentrazione di transferrina e IgG**. Queste variazioni sono in rapporto alla gravità della lesione glomerulare perché si ha il passaggio nelle urine di proteine a differente peso molecolare. Per lo stesso motivo si possono riscontrare anche **bassi livelli sierici di alcuni componenti del complemento**, come il fattore B della properdina (ciò causa l'incrementata suscettibilità alle infezioni), C1q, C2, C8 e C9, e **riduzione dell'antitrombina III** (il che predispone a uno stato di ipercoagulabilità responsabile della trombosi dei vasi nella sindrome nefrosica).

Un altro fattore della coagulazione che può essere ridotto è il **fibrinogeno**; i suoi prodotti di degradazione si trovano nelle urine sia per il passaggio attraverso il filtro glomerulare leso sia per la presenza di un processo flogistico a livello renale. Nelle urine si ha anche il passaggio di **altri fattori della coagulazione** (IX e XII). La perdita di questi fattori e l'incremento sierico di altri fattori pro-

Figura 7.48 Complicanze causate dalla proteinuria nella sindrome nefrosica.



coagulanti (proteina C, proteina S e β -tromboglobulina) determinano uno stato di ipercoagulabilità che predispone alla **trombosi spontanea**. Questo fenomeno è accentuato dall'iperviscosità del plasma per l'ipercolesterolemia e dal danno dell'endotelio a livello della parete vascolare. Il danno glomerulare è responsabile anche della **perdita urinaria di alcuni metalli** (Fe, Zn, Cu) **e di fattori che legano gli ormoni**. Pertanto la carenza di zinco contribuisce a un'alterazione del senso del gusto, alla ritardata cicatrizzazione delle ferite, all'impotenza sessuale e all'alterata immunità cellulo-mediata. La perdita di ferro e transferrina è responsabile di un'anemia ipocromica microcitica resistente alla terapia marziale. La perdita di transcortina comporta un alterato rapporto delle frazioni libere e legate di cortisolo nei soggetti che ricevono corticosteroidi; pertanto, si ha un'alterata risposta a questi farmaci. Il **deficit di globulina legante la tiroxina**, conseguente alla perdita urinaria, altera gli esami di laboratorio che valutano la funzione della tiroide. Sebbene vi sia una caduta di T3 e T4 con incremento dei recettori liberi per T3 a causa del deficit della globulina legante la tiroxina, si osservano livelli normali di T3 e T4 libere, un normale legame dello iodio alla tiroide e un valore ematico di ormone stimolante la tiroide che resta nell'ambito della norma.

La **perdita urinaria di orosomucoide** (fattore attivante la lipasi lipoproteica) e di **lecitina-colesterolo acil-transferasi** contribuisce alla presenza di alterazioni del metabolismo lipoproteico nella sindrome nefrosica con accelerata aterosclerosi.

La **perdita urinaria della globulina che lega il colecalciferolo** causa un deficit acquisito di vitamina D, con bassi livelli di 25-idrossicolecalciferolo; questa alterazione, in associazione con il basso calcio ionizzato, comporta un alterato riassorbimento del calcio a livello intestinale, un incremento del paratormone nel plasma e un iperparatiroidismo secondario che si può associare a osteomalacia e osteite fibrosa. Queste alterazioni iniziano prima della progressione del danno glomerulare, per cui quando insorge l'insufficienza renale cronica si ha un ulteriore aggravamento del danno scheletrico.

Infine, la grave ipoprotidemia può causare una persistente alcalosi metabolica.

Decorso clinico

Sulla base dei suggerimenti dell'*International Study of Kidney Diseases in Children*, il bambino con sindrome nefrosica e proteinuria altamente selettiva, senza microematuria, ipertensione e insufficienza renale, con età tra 1 e 6 anni non va sottoposto alla biopsia renale, ma direttamente alla somministrazione di corticosteroidi per 6-8 settimane, poiché si ritiene che con molta probabilità la glomerulonefrite a lesioni minime sia responsabile della sindrome nefrosica. Se non vi è risposta alla terapia si procede a effettuare la biopsia renale. Nei bambini con età superiore a 6 anni è necessario effettuare la biopsia renale.

Il decorso clinico della glomerulonefrite a lesioni minime, della glomerulosclerosi focale e segmentaria, della glomerulonefrite membranosa e della glomerulonefrite membrano-proliferativa è discusso nelle rispettive sezioni.

Prognosi

È **subordinata alla risposta terapeutica** perché le glomerulonefriti a lesioni minime che rispondono alla terapia possono non ripresentarsi nell'arco della vita. Invece, le altre forme di glomerulonefriti, che sono scarsamente sensibili al trattamento, portano a distanza di tempo a un'insufficienza renale cronica graduale e progressiva che conduce all'uremia terminale. Pertanto, se la prognosi è buona nella forma a lesioni minime, è riservata nelle altre glomerulonefriti sia primitive sia secondarie.

La prognosi è ancora più negativa quando si sovrappone una trombosi acuta della vena renale, perché si osserva un rapido peggioramento della funzione renale. Non è certo, invece, il peggioramento quando vi è una graduale insorgenza di una trombosi cronica; tuttavia, se la trombosi è bilaterale si ha una rapida riduzione del FGR.

Terapia

L'edema generalizzato è l'espressione di una notevole ritenzione di sodio e della perdita abnorme di proteine. Pertanto è necessario che la terapia sia effettuata in due fasi.

Nella prima fase è consigliabile invertire il bilancio negativo di sodio, che è caratterizzato da un'escrezione urinaria di sodio inferiore a 10 nmol/die. Pertanto va prescritta una rigorosa **dieta iposodica** (non più di 3 g/die) e l'assunzione di un **diuretico dell'ansa** (furosemide, acido etacrinico, bumetamide) che si contrapponga alla forte capacità riassorbitiva di sodio a livello del tubulo distale, a cui possono associarsi anche **tiazidici e risparmiatori di potassio** (antialdosteronici). Poiché la furosemide ha una breve emivita, è consigliabile somministrarla in due o tre dosi giornaliere. Sono consigliabili alte dosi in quanto la furosemide arriva nel tubulo in parte legata all'albumina e si perde con la proteinuria. Pertanto le alte dosi somministrate permettono una buona concentrazione di diuretico in forma libera (non legata all'albumina) nel tubulo. Non è possibile stabilire una posologia standard dei diuretici dell'ansa nel trattamento della sindrome nefrosica. Per quanto riguarda la variabilità dell'efficacia di questi farmaci, si deve ricordare che, in presenza di proteinuria massiva, questi agenti legati all'albumina possono essere escreti in forma coniugata, cosicché la loro azione diuretica a livello delle cellule tubulari è ridotta. Inoltre alcuni Autori hanno ipotizzato una resistenza delle cellule tubulari alla furosemide in corso di sindrome nefrosica, con meccanismo ancora sconosciuto. Per i motivi sopra riportati non è possibile quindi stabilire una posologia standard dei diuretici dell'ansa nel trattamento della sindrome nefrosica. Per quanto riguarda i possibili **effetti tossici di tali farmaci**, è noto che a concentrazioni plasmatiche di albumina inferiori a 2 g/dl, la saturazione dei siti di legame dell'albumina nei confronti della furosemide avviene per dosaggi relativamente bassi del farmaco, cosicché la frazione libera di quest'ultimo nel plasma può aumentare considerevolmente: ciò rende possibile la sua penetrazione a livello di vari tessuti (in particolare orecchio medio e apparato vestibolare) e può provocare importanti effetti tossici (**sordità, vertigini**). I danni potenziali a livello dell'orecchio possono essere aumentati dalla contemporanea presenza di insufficienza renale, perché anche in tale situazione la frazione libera del farmaco aumenta. Una particolare attenzione circa l'uso di elevate dosi di diuretici deve essere posta nei soggetti che presentano

già i segni clinici di un'ipovolemia; in questi pazienti è frequente la comparsa di *ipotensione e shock ipovolemico*, quando essi ricevono il diuretico ad alte dosi, perché si verifica un'ulteriore riduzione del volume plasmatico. Una riduzione della perfusione renale e l'insorgenza di un'*insufficienza renale acuta* sono state segnalate in pazienti anziani con grave ipoalbuminemia, trattati con diuretici. La valutazione quotidiana del peso corporeo e la misurazione dei valori pressori anche in ortostatismo possono essere utili, anche se apparentemente grossolane, nel monitorare il bilancio idrico di questi pazienti.

L'*infusione di albumina in associazione con la furosemide* potenzia l'effetto diuretico di quest'ultima nei pazienti che manifestano una resistenza ai diuretici dell'ansa somministrati da soli. Si consiglia di infondere 50 g di albumina in 45 minuti, seguiti da 120 mg ev di furosemide. L'infusione di albumina associata ai diuretici dell'ansa può comportare un miglioramento della funzione renale e una ripresa della diuresi anche nei pazienti in cui, insieme alla sindrome nefrosica, è presente una riduzione acuta del FRG. L'efficacia terapeutica in questi casi sembra legata alla riduzione della pressione idrostatica nello spazio di Bowman. Particolare attenzione va comunque posta nell'infondere albumina a pazienti anziani con disfunzione ventricolare sinistra: l'infusione rapida di albumina può infatti provocare un'espansione acuta del volume intravascolare e uno scompenso cardiaco. L'edema deve essere ridotto gradualmente perché un'eccessiva natriuresi può causare ipovolemia e potenzialmente anche un'insufficienza renale acuta, così come un'emoconcentrazione che può determinare una complicanza tromboembolica. È consigliabile associare anche eparina e un antiaggregante (aspirina a basse dosi) per evitare questa complicanza, specialmente quando il livello sierico di albumina è inferiore a 2 g/dl. La terapia è necessaria quando vi sono stati precedenti episodi tromboembolici. L'infusione di albumina deve essere effettuata solo per espandere il volume ematico se è presente un'ipovolemia sintomatica (ipotensione ortostatica, tachicardia, vasocostrizione periferica, dolori addominali, diarrea e, in alcuni casi, anche insufficienza renale acuta), altrimenti il suo uso non è necessario per due motivi:

1. l'albumina infusa viene rapidamente eliminata con le urine;
2. può causare un incremento della pressione arteriosa e, in alcuni casi, anche edema polmonare acuto quando è presente un'ipervolemia.

Nei casi di edema diffuso che risponde scarsamente alla predetta terapia è consigliabile effettuare l'ultrafiltrazione plasmatica con un trattamento emodialitico di due ore al giorno.

Nei pazienti con proteinuria severa refrattaria a ogni terapia si può effettuare l'embolizzazione dell'arteria renale o la nefrectomia bilaterale per evitare i gravi pericoli della ipoproteinemia e dell'ipovolemia.

È stato dimostrato che la somministrazione di furosemide e albumina umana per via endovenosa non consente di ottenere risultati diversi dalla sola somministrazione del diuretico.

Oltre alle misure farmacologiche sopra riportate, non si deve comunque dimenticare il *ridotto apporto dietetico di sodio* e la *restrizione globale dell'apporto di liquidi*, che possono contribuire al mantenimento di un bilancio idrosodico negativo nel paziente con sindrome nefrosica.

Correzione delle alterazioni del metabolismo lipidico

I farmaci che più comunemente sono utilizzati in tale patologia sono le resine sequestranti gli acidi biliari, il probucolo, gli acidi fibrici e gli inibitori dell'idrossimetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) riduttasi.

La *dieta ipolipidica*, da sola o in associazione con gli altri *farmaci ipolipidemizzanti*, si è dimostrata utile nel trattamento degli stati iperlipidemici primitivi. È stato dimostrato che una dieta con basso contenuto di grassi (meno del 30% delle calorie totali) e di colesterolo (meno di 200 mg/die) e alto apporto di acidi grassi polinsaturi induce una riduzione del colesterolo totale e del colesterolo legato alle LDL, indipendentemente dal contenuto proteico associato. Una significativa riduzione dei livelli del colesterolo plasmatico totale, del colesterolo legato alle LDL e delle APO B è stata ottenuta con una *dieta vegetariana* di 2 mesi, basata sull'uso di soia, con un basso contenuto

di grassi, moderatamente ipoproteica, ma molto ricca in acidi grassi polinsaturi e fibre, in pazienti con glomerulonefriti primitive, che presentavano una proteinuria superiore ai 2 g/die e un'ipercolesterolemia. È stata osservata, in questi pazienti, anche una riduzione della proteinuria, senza modificazioni significative della concentrazione plasmatica di proteine o albumina. Sia i livelli lipidici sia la proteinuria ritornavano ai valori basali dopo la sospensione del trattamento dietetico. La terapia con **olio di pesce** riduce i livelli di trigliceridi e VLDL.

Come farmaci ipolipidemizzanti si può utilizzare la **pravastatina** (20 mg/die), che riduce il colesterolo e incrementa le HDL. Uguali effetti si ottengono con la **simvastatina**. Anche gli ACE-inibitori, nel ridurre la proteinuria, abbassano il colesterolo.

Poiché la sindrome nefrosica è solo l'espressione clinico-laboratoristica di una glomerulopatia, l'approccio più logico al suo trattamento è quello di **curare le cause delle singole malattie glomerulari** che ne determinano la comparsa. Poiché la maggior parte di queste riconosce una patogenesi immunitaria, è frequente nella pratica clinica l'utilizzo di **corticosteroidi** e **immunosoppressori**, allo scopo di guarire la malattia glomerulare di base e ottenere una remissione della sindrome nefrosica (Tab. 7.9). Purtroppo l'efficacia di questi farmaci è attualmente provata solo in alcune patologie (glomerulopatia a lesioni minime, 30% dei casi di glomerulosclerosi focale, glomerulonefrite membranosa, nefrite lupica ecc.), mentre per altre glomerulonefriti (glomerulonefrite membranosa-proliferativa, glomerulonefrite da depositi di IgA ecc.) la loro efficacia non è affatto dimostrata. Comunque, **l'uso di questi farmaci necessita di un referto biotico**, che si impone in un paziente con sindrome nefrosica di età superiore a 6 anni e nel soggetto adulto o anziano. Le posologie dei farmaci sono descritte più dettagliatamente nelle singole forme di glomerulonefriti. Si può eseguire anche la plasmaferesi in associazione con la terapia immunosoppressiva nei casi che non rispondono ai farmaci, perché è stata osservata la presenza di una proteina altamente cationica nel plasma e nelle urine dei pazienti con glomerulonefrite a lesioni minime e nella glomerulosclerosi focale.

Altri farmaci che si possono somministrare nella sindrome nefrosica sono gli **antinfiammatori non steroidei** e gli **ACE-inibitori**.

Alcuni Autori hanno sottolineato l'efficacia degli **antinfiammatori non steroidei** nel ridurre la proteinuria in pazienti con sindrome nefrosica non trattabile con steroidi e/o immunosoppressori. Il farmaco più studiato in tal senso è stato l'indometacina, ma anche altre sostanze della stessa classe hanno dimostrato, in alcuni casi, la stessa efficacia terapeutica. L'effetto antiproteinurico di questi farmaci, in ragione del loro stesso meccanismo d'azione, è limitato al solo periodo della loro somministrazione.

Recenti studi hanno evidenziato che gli **ACE-inibitori** possono determinare una riduzione della proteinuria e rallentare l'evoluzione della malattia renale verso l'uremia. Questi farmaci sono probabilmente in grado di spostare le cariche anioniche e migliorare lo stato di permeabilità della barriera glomerulare. Vi è una dissociazione temporale tra effetto emodinamico e antiproteinurico. Il primo si osserva dopo poche ore dalla somministrazione, mentre quello antiproteinurico raggiunge il suo livello massimale entro 28 giorni dalla somministrazione. Probabilmente l'effetto antiproteinurico degli ACE-inibitori è dovuto all'inibizione del sistema renina-angiotensina nel migliorare il bilancio sodico, per cui l'effetto aumenta in presenza di una dieta iposodica e della somministrazione di diuretici. Comunque particolare attenzione nel loro uso deve essere posta in presenza di gravi stati di ipoalbuminemia e di riduzione del volume circolante, per i rischi di insorgenza di

Tabella 7.9 Terapia immunosoppressiva per alcune forme di glomerulonefriti primitive con sindrome nefrosica

Malattia	Terapia
• Glomerulonefrite a lesioni minime • Glomerulosclerosi focale e segmentaria	• Corticosteroidi (agenti alchilanti, ciclosporina) • Corticosteroidi (agenti alchilanti, ciclosporina) • Plasmaferesi con immunoadsorbimento
• Glomerulonefrite membranosa	• Corticosteroidi con agenti alchilanti, ciclosporina)

insufficienza renale acuta, legata proprio al loro meccanismo di azione, e in corso di insufficienza renale, per la possibile comparsa di iperpotassiemia. È consigliabile iniziare con bassi dosaggi per saggiare la tolleranza al farmaco.

La **correzione dell'ipoalbuminemia** deve essere effettuata in prima istanza con una dieta ipoproteica, che è la più idonea a mantenere il bilancio azotato positivo e una concentrazione di albumina la più alta possibile. La dieta ipoproteica riduce il sovraccarico di proteine a livello mesangiale e minimizza le perdite proteiche urinarie. Inoltre, è l'unico presidio per ridurre l'ipertrofia glomerulare. È consigliabile una dieta ipoproteica (0,7-0,9 g di proteine/kg di peso corporeo/die) e ipercalorica (35 kcal/kg di peso corporeo/die). Quindi i precedenti consigli di una dieta iperproteica sono completamente superati. La correzione dell'ipoalbuminemia con l'infusione parenterale di albumina umana è consigliabile solo nei casi in cui sono presenti i segni clinici di una ipovolemia, specie se associata a riduzione del filtrato glomerulare. Comunque, dopo la correzione dell'ipovolemia non è più necessario somministrare l'albumina, mentre è consigliabile continuare solo con i diuretici.

Nei casi con gravi edemi o con uno stato anasarcatico, l'infusione di albumina va effettuata solo se è presente ipovolemia.

SINDROME NEFROSICA

Eziologia

Immunocomplessi; farmaci; sieri, vaccini e allergeni; malattie sistemiche; malattie metaboliche; malattie ereditarie; altre condizioni morbose.

Patogenesi

Podocitopatie da alterazione funzionale del podocita (glomerulonefrite a lesioni minime), da distacco del podocita (glomerulosclerosi focale), da proliferazione lieve (glomerulosclerosi mesangiale) o accelerata del podocita (glomerulopatia con collasso del floccolo glomerulare).

Sintomatologia

Edema (volto, arti superiori, inferiori); versamenti cavitari proteinuria >3,5 g/24 ore.
Ipoalbuminemia <2,5 g/dl; alterazioni del metabolismo lipidico.

Complicanze

Versamento pleurico, pericardico, addominale.
Ipovolemia → instabilità cardiovascolare.
Iperlipidemia → aterosclerosi.
Ipercoagulabilità → trombosi.

Terapia

1. Infusione di albumina umana nella fase iniziale dello scompenso.
2. Diuretici dell'ansa (furosemide).
3. Dieta ipoproteica:
 - 0,7-0,9 g proteine/kg di peso corporeo ideale;
 - 35 kcal/kg di peso corporeo ideale.
4. Corticosteroidi e/o immunosoppressori.
5. ACE-inibitori.
6. Farmaci ipolipidemizzanti.

Glomerulonefrite a lesioni minime

DEFINIZIONE

Con il termine "glomerulonefrite a lesioni minime" si definisce una **malattia glomerulare caratterizzata da una pura sindrome nefrosica e da lesioni svelabili solo alla microscopia elettronica** che mostrano una fusione dei pedicelli delle cellule epiteliali glomerulari su una membrana basale apparentemente indenne. È definita anche "malattia delle lesioni minime".

EPIDEMIOLOGIA

La glomerulonefrite a lesioni minime è la **forma più frequente di sindrome nefrosica in età pediatrica** (70-90% dei casi). Questa percentuale varia con l'età. Tra 1 e 6 anni questo tipo di glomerulonefrite colpisce l'80-95% dei bambini con sindrome nefrosica. Si riduce al 65% nei bambini più grandi. Scende al 27% nei pazienti nefrosici adulti. **Il picco di massima frequenza di insorgenza nel bambino è all'età di 3-4 anni**, un periodo più precoce rispetto all'epoca di insorgenza della glomerulosclerosi focale. In un terzo dei bambini è presente una pregressa storia di **atopia** (asma, eczema, rinite). L'incidenza è di 1 caso/100000 bambini/anno. Si rileva una prevalenza del sesso maschile (2:1) nel bambino, ma non nell'adulto. La malattia sembra essere più frequente negli asiatici e negli afroamericani rispetto ai caucasici. Può manifestarsi in fratelli nel 3,5% dei casi, probabilmente per una possibile predisposizione genetica nei soggetti con antigeni HLA-B12, B13, B8 e DR7 nella razza caucasica e DR8 nella razza asiatica. Nei pazienti corticosensibili è presente un'associazione con il fenotipo HLA-DR7, -DQ2, mentre in quelli corticoresistenti è più frequente il fenotipo HLA-DR3/DR7. È possibile osservare forme familiari in cui alcuni componenti della famiglia sono affetti dalla stessa malattia. La glomerulonefrite a lesioni minime può colpire anche soggetti adulti in tutte le età nel 10-15% dei casi. La lesione iniziale è caratterizzata da un'alterata morfologia dei podociti con addensamento dell'actina (citoscheletro) nella parete basale e fusione dei pedicelli che causano una ridotta funzione di filtrazione selettiva da parte dello slit diaframma (vedi Cap. 1).

EZIOPATOGENESI

L'alterazione principale è rappresentata da una **perdita delle cariche anioniche sulla membrana basale glomerulare** (lamina rara interna ed esterna) **e sull'epitelio**. Inoltre, vi è una riduzione numerica delle stesse cariche sia a livello della parete dei capillari sia sulla superficie dei globuli rossi e delle piastrine. Queste alterazioni sono responsabili di un passaggio abnorme di albumina nelle urine.

Fattori scatenanti (allergici, infettivi, vaccini) determinano un'anomala risposta dei fattori di trascrizione (NFκB, Maf) con elevata produzione di citochine Th₂ (IL-4, IL-5, IL-13) che inibisce la funzione dei linfociti Th₁; inoltre si ha la produzione di un fattore che aumenta la permeabilità del filtro glomerulare con eliminazione notevole di proteine (Fig. 7.49A). Ciò comporta una perdita delle sialoglicoproteine, che hanno carica negativa, sulle cellule e sul versante epiteliale della membrana basale. La barriera glomerulare, ridotta delle sue cariche elettrostatiche negative, permette il passaggio dell'albumina e di altre proteine plasmatiche nelle urine.

È stato isolato un **fattore circolante** di peso molecolare 60-160 kD, prodotto *in vitro* da un ibridoma di cellule T isolate da un paziente con glomerulonefrite a lesioni minime, che è in grado di produrre la proteinuria nel ratto. Il fattore permeabilizzante glomerulare è in grado di modificare la sintesi delle sialoglicoproteine da parte dei podociti, causando in tal modo una perdita delle cariche elettriche con successiva fusione dei processi pedicellari e perdita della permeabilità selettiva dei glomeruli.

Recentemente è stata avanzata anche l'ipotesi che fattori genetici, tossici e immunologici possono causare un'elevata induzione di una proteina costimolatoria (B7.1) prodotta dai podociti che sia responsabile della fusione dei pedicelli podocitari e dell'alterata funzione dello slit diaframma causando in tal modo la proteinuria elevata (Fig. 7.49B).

Dal punto di vista eziopatogenetico si possono distinguere 3 **varianti della glomerulonefrite a lesioni minime**. La **prima** è la forma idiopatica che si osserva nei bambini ed è responsiva ai corticosteroidi. È inclusa anche una forma diffusa mesangiale, definita IgM nefropatia, che è resistente alla terapia steroidea. La **seconda** variante è la forma genetica che è trasmessa in via autosomica recessiva ed è causata da una mutazione del gene NPHS2 codificante la podocina. Infine, la terza variante è quella reattiva conseguente a stimoli tossici o immunologici che sono responsabili della sindrome nefrosica con meccanismo illustrato nella figura.

La sindrome nefrosica da glomerulonefrite a lesioni minime si può osservare in concomitanza di altre affezioni riportate nella tabella 7.10.

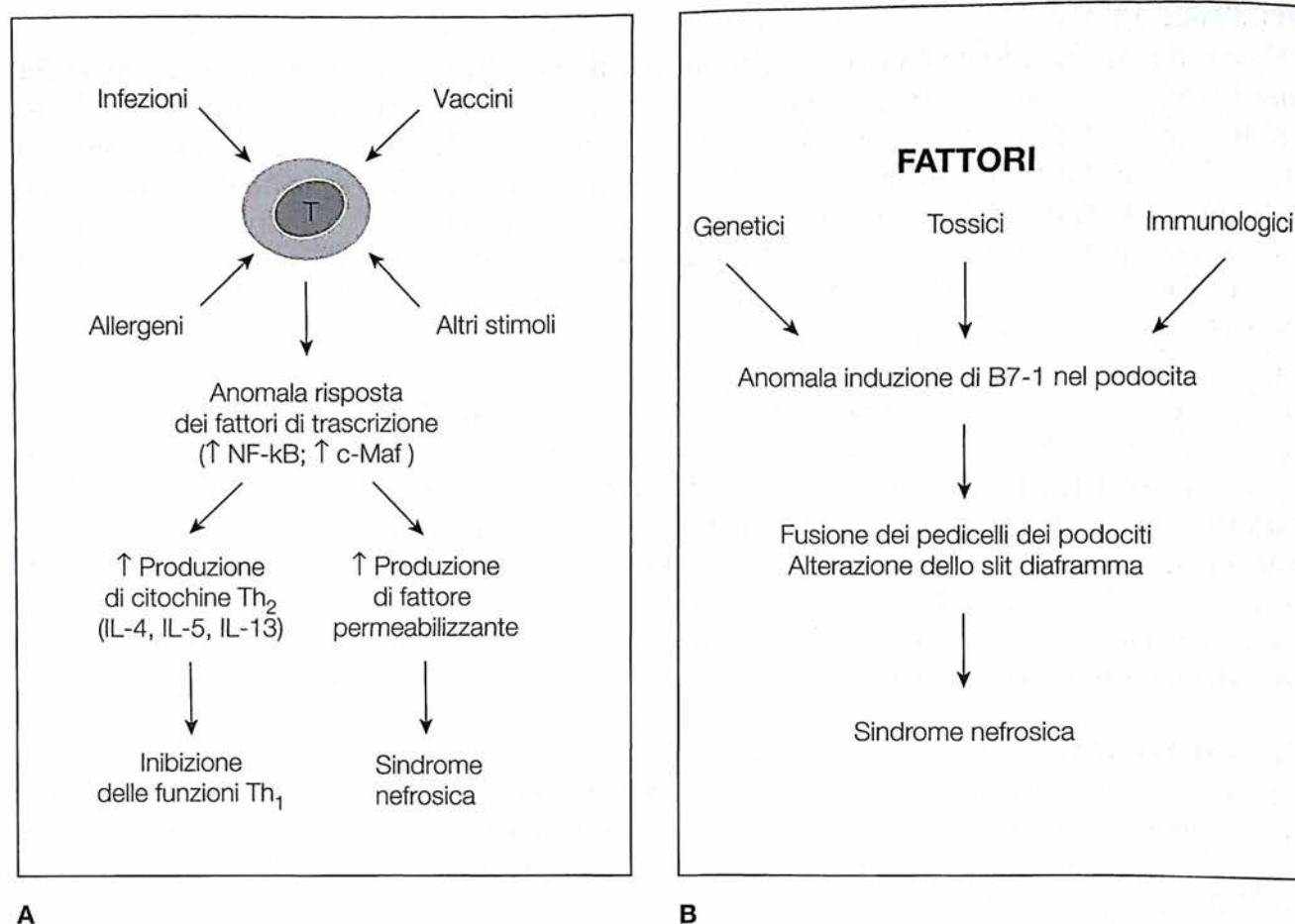


Figura 7.49 Eziopatogenesi della Glomerulonefrite a lesioni minime.

Tabella 7.10 Forme secondarie di glomerulonefrite a lesioni minime

Malattie infettive

Schistosoma

Virus (morbillo, varicella)

Atopia

Punture di api o altri insetti

Altre allergie

Neoplasie

- Linfoma di Hodgkin e non-Hodgkin
- Timoma
- Leucemie
- Macroglobulinemia di Waldenström
- Tumori solidi:
 - Mesotelioma
 - Colon
 - Pancreas
 - Polmone
 - Prostata
 - Nefroblastoma

Farmaci

- Thiola
- Agenti antinfiammatori non steroidei
- Sali di oro
- Trimetadione, parametadione
- Mercurio
- Penicillina

Ampicillina

- Litio

Interferone

Altre malattie

- Diabete mellito
- Dermatite erpetiforme
- Obesità

SINTOMATOLOGIA

Il quadro clinico di esordio è quello tipico della sindrome nefrosica, caratterizzato da **edemi localizzati agli arti inferiori o generalizzati** (volto, addome), **proteinuria e ipoalbuminemia**. Spesso la sintomatologia consegue a un'infezione delle alte vie respiratorie e l'intervallo di tempo tra l'episodio infettivo e l'insorgenza della sindrome nefrosica è molto breve. Nell'anamnesi si riscontrano spesso episodi di atopìa o una recente immunizzazione eseguita con siero o vaccino.

La microematuria si può osservare nel 30% dei pazienti adulti. L'ipertensione arteriosa è presente nel 20% dei bambini e nel 30% dei soggetti adulti. L'insufficienza renale acuta, conseguente a notevole ipoalbuminemia, può verificarsi nel 30% dei bambini e nel 20% dei pazienti adulti.

Nei rari casi con notevoli perdite giornaliere di proteinuria (15-20 g/die) si può riscontrare, specie nel bambino, uno stato di shock ipovolemico. La comparsa della malattia nei primi anni di vita è caratterizzata da frequenti ricadute; in gran parte dei casi, tuttavia, durante l'adolescenza le ricadute si riducono gradualmente e si può osservare una guarigione clinica completa.

DATI DI LABORATORIO

L'esame delle urine mostra una **proteinuria giornaliera elevata**, che spesso supera i 3-5 g nelle 24 ore nell'adulto e 50 mg/kg/die nei bambini. La proteinuria è costituita da albumina e transferrina. Nel 15-20% dei pazienti è presente microematuria. Il sedimento urinario mostra molti cilindri ialini.

La creatininemia è nella norma; solo in un terzo dei casi si può osservare, nella fase iniziale della malattia, un lieve incremento quando si riduce la funzione renale per uno stato ipovolemico.

Si possono osservare variazioni di alcuni parametri: ematocrito (incremento), emoglobina (elevata), piastrine (aumentate), velocità di eritrosedimentazione (elevata).

Sono presenti ipoalbuminemia, incremento di colesterolo, trigliceridi, VLDL e LDL, bassi livelli di antitrombina III e plasminogeno, incremento del fattore XII. Normali o lievemente elevati sono i valori di C3, C4 e fattore B della properdina. Sono presenti ridotti valori di IgG e alti livelli di IgM e IgE, questi ultimi nei soggetti atopici. I bambini atopici con frequenza dell'antigene HLA-B12 sono predisposti a una glomerulonefrite a lesioni minime.

L'esame urografico non mostra alcuna alterazione e i reni sono di volume normale o lievemente aumentato.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

La **microscopia ottica** rivela scarsità o **assenza di lesioni a livello glomerulare e tubulare**. I glomeruli sono di dimensioni normali, le anse capillari sono pervie e talvolta lievemente ectasiche, le membrane basali di spessore regolare e i loro contorni inalterati. Nello spazio urinario le cellule epiteliali viscerali risaltano per il loro rigonfiamento e l'accresciuta basofilia del citoplasma (Fig. 7.50, DVD e Fig. 7.51, DVD). La cellularità mesangiale e la relativa matrice sono quasi sempre normali, tranne in alcuni casi dove si può osservare un lieve incremento con distribuzione focale o segmentaria. Resta aperto il problema diagnostico di alcuni casi in cui si osserva una proliferazione mesangiale diffusa, che sono stati descritti come glomerulonefrite proliferativa mesangiale e indicati come entità a se stante da parte di alcuni nefrologi americani, mentre da altri sono considerati una forma di transizione tra la glomerulonefrite a lesioni minime e la glomerulosclerosi focale. Nella glomerulonefrite a lesioni minime si possono riscontrare anche glomeruli obsolescenti (5-10%) fino all'età di 40 anni, in percentuale lievemente superiore in età più avanzata.

I tubuli presentano goccioline proteiche intensamente PAS-positive per la notevole quota di proteine, contenute nella preurina, che sono in parte riassorbite.

Si possono riscontrare cellule schiumose nell'interstizio. Le lesioni arteriosclerotiche, se presenti, sono compatibili con l'età del paziente.

Le alterazioni più vistose si osservano alla **microscopia elettronica** e riguardano i podociti con **scomparsa dei pedicelli** che appaiono fusi (Fig. 7.52, DVD). Tale lesione non è specifica della glomerulonefrite a lesioni minime, potendosi riscontrare in diverse patologie glomerulari caratterizzate da marcata proteinuria. Tuttavia, la fusione dei pedicelli nella glomerulonefrite a lesioni minime è praticamente totale, interessando il 90-100%

delle anse capillari. La scomparsa dei pedicelli è dovuta alla retrazione degli stessi verso il corpo cellulare perché queste cellule contengono nel citoplasma microfilamenti che sono in grado di permettere la retrazione. In seguito a tale processo i diaframmi di fessura vengono allontanati dalla membrana basale e si ritrovano più o meno distorti nello spazio urinario. Pertanto la membrana basale si trova ricoperta da uno strato citoplasmatico continuo di cellule epiteliali alla cui base è presente una fitta rete di microfilamenti. Secondo alcuni studi questa alterazione sarebbe il risultato di una modificata distribuzione del rivestimento sialoproteico, localizzato in quella porzione della membrana plasmatica epiteliale che prende contatto con la membrana basale.

Molti studi dimostrano che la scomparsa dei pedicelli epiteliali si correla con l'entità della proteinuria. Tuttavia questi dati sono molto controversi se si tiene presente che la membrana basale è la principale responsabile della funzione di filtrazione della parete capillare. Pertanto è possibile che uno stesso stimolo possa agire sia sulle cellule epiteliali sia sulla membrana basale.

Le cellule endoteliali sono spesso rigonfie. Talora le cellule mesangiali presentano segni di iperattività e un lieve incremento della matrice mesangiale. Tali alterazioni sono specifiche e legate probabilmente al passaggio di proteine conseguente alla marcata proteinuria.

Tutte le lesioni osservate nella glomerulonefrite a lesioni minime si riscontrano anche nella sindrome nefrosica congenita di tipo finnico, che si manifesta sin dai primi giorni di vita.

Nella maggior parte dei casi l'**immunofluorescenza** è negativa. In rari casi si osservano depositi mesangiali di IgM; questi casi sono stati identificati come un'entità clinico-patologica autonoma che è corticoresistente.

DIAGNOSI

La presenza di una **proteinuria selettiva** orienta verso una glomerulonefrite a lesioni minime; ancor più l'assenza di ipertensione arteriosa, ematuria e insufficienza renale iniziale.

Nel **bambino** questa malattia è la forma più frequente di sindrome nefrosica corticosenibile, per cui è corretto procedere con un trattamento corticosteroideo di 8 settimane. Qualora il bambino non risponda alla terapia, è consigliabile praticare la biopsia renale per procedere a un'accurata diagnosi. Lo stesso comportamento si deve adottare di fronte a un bambino che presenti ripetute riacutizzazioni (più di 3).

Nel paziente **adulto** la sindrome nefrosica da glomerulonefrite a lesioni minime è poco frequente, per cui è consigliabile effettuare la biopsia renale ai fini di una corretta diagnosi. Pertanto, è sconsigliato un trattamento corticosteroideo prima della biopsia renale.

COMPLICANZE

Una piccola percentuale di pazienti che non rispondono alla terapia va incontro a **uremia terminale**.

I pazienti con sindrome nefrosica severa e tardivamente responsivi alla terapia possono sviluppare **trombosi della vena renale**.

Una piccola percentuale di pazienti può sviluppare una **glomerulosclerosi focale e segmentaria**. La morte del paziente avviene raramente per complicanze infettive o insufficienza renale cronica.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

Il **decorso clinico** della malattia può essere variabile:

- guarigione definitiva dopo il primo episodio di sindrome nefrosica;
- insorgenza di un nuovo episodio dopo molti anni dalla guarigione del primo;
- ripetuti episodi di riacutizzazione della malattia che possono osservarsi subito dopo la sospensione della terapia (sindrome corticodipendente) o dopo alcuni mesi;
- malattia non responsiva alla terapia.

La **prognosi** e la risposta alla terapia sono influenzate da molti fattori:

- la sindrome di **esordio** è sempre rappresentata da proteinuria massiva ed edema; quando i pazienti presentano una lieve o moderata proteinuria, la remissione dopo terapia è duratura;
- l'**età** influenza la risposta alla terapia, per cui i bambini presentano nel corso della terapia una

remissione rapida e immediata, mentre è meno frequente e più lenta nell'adulto. Tuttavia le ricadute sono più frequenti nel bambino che nell'adulto. L'insufficienza renale cronica si osserva nel 15% dei pazienti;

3. il **sex** interferisce nelle ricadute, che sono più frequenti nei pazienti maschi;
4. la **razza** asiatica è più sensibile alla terapia corticosteroidica rispetto a quella nera e a quella caucasica;
5. la **risposta immediata alla terapia** è indicativa di una buona prognosi;
6. la **durata del trattamento** influenza la prognosi per cui un corretto trattamento riduce la percentuale di ricadute;
7. la **durata della remissione**, se è di molti anni, riduce la percentuale delle recidive; tuttavia sono state osservate recidive dopo 10-20 anni di remissione. Oggi si sostiene che la probabilità di recidiva è rara se il periodo libero da recidive è stato superiore a 2-4 anni;
8. alcune **lesioni istologiche**, come l'ipertrofia glomerulare, la proliferazione mesangiale e i depositi di IgM, sono predittivi, secondo alcuni Autori, di un'evoluzione verso la glomerulosclerosi focale e segmentaria, specialmente nelle forme che non rispondono alla terapia corticosteroidica.

TERAPIA

La **terapia** dispone oggi di molti farmaci, come i corticosteroidi e gli immunosoppressori quali l'azatioprina, la ciclofosfamide, il clorambucil e la ciclosporina (Fig. 7.53).

Essi possono essere somministrati per via orale o per via endovenosa in un'unica somministrazione giornaliera (boloterapia) o frazionata.

L'effetto della **terapia** può dare i seguenti risultati:

- a) **remissione completa** con scomparsa della proteinuria (valori inferiori a 300 mg/die) per almeno tre volte consecutive a distanza di alcuni giorni o mesi;
- b) **remissione parziale** con riduzione della proteinuria giornaliera con valori inferiori a 3 g;
- c) **assenza di remissione** per mancata risposta alla terapia ovvero persistenza di una proteinuria elevata (>3 g/die).

Diversi schemi di terapia sono stati praticati negli anni scorsi nei pazienti affetti da glomerulonefrite a lesioni minime. Una revisione critica della letteratura dimostra che i pazienti trattati con farmaci steroidei, associati o meno a farmaci immunosoppressori, presentano una remissione completa nell'80,4% dei casi, mentre nel 10,1% vi è una remissione parziale e nell'altro 9,5% nessuna risposta alla terapia.

La remissione completa nelle prime 8 settimane di terapia è dell'80% negli adulti e del 93% nei bambini. Gli steroidi determinano negli adulti una remissione completa molto più lenta e meno completa che nei bambini. Le ricadute sono più frequenti nei bambini rispetto agli adolescenti e agli adulti. I pazienti adulti che non rispondono a due cicli di terapia devono ricevere una nuova biopsia renale per poter valutare la persistenza della glomerulonefrite a lesioni minime o la sua trasformazione in glomerulosclerosi focale e segmentaria.

La **terapia corticosteroidica** convenzionale nei pazienti con glomerulonefrite a lesioni minime è rappresentata da prednisone o prednisolone. Nel **bambino** si somministra un primo ciclo di prednisone alla dose di 60 mg/m²/die per le prime 4 settimane, seguito da un altro ciclo di 4 settimane alla dose di 40 mg/m²/die. Nei bambini che non rispondono adeguatamente si può prolungare il trattamento fino alla dodicesima settimana. Un trattamento prolungato iniziale riduce notevolmente la frequenza delle ricadute. Nel 90% dei bambini si ha la remissione completa della malattia.

Nel paziente **adulto** si somministra il prednisone alla dose di 1 mg/kg/die nelle prime 4 settimane; successivamente il dosaggio è dimezzato a 0,5 mg/kg/die per altre 4 settimane e la terapia dura 8 settimane.

Un trattamento prolungato per la durata di un anno, consistente nella terapia giornaliera nei primi 6 mesi e a giorni alterni nei secondi 6 mesi, riduce notevolmente la probabilità di una ricaduta.

La **ricaduta** della malattia, sia nel bambino sia nell'adulto, va trattata dopo due settimane dalla comparsa della sintomatologia perché si possono osservare remissioni spontanee. Questo periodo di attesa non va considerato se il paziente presenta una sindrome nefrosica imponente.

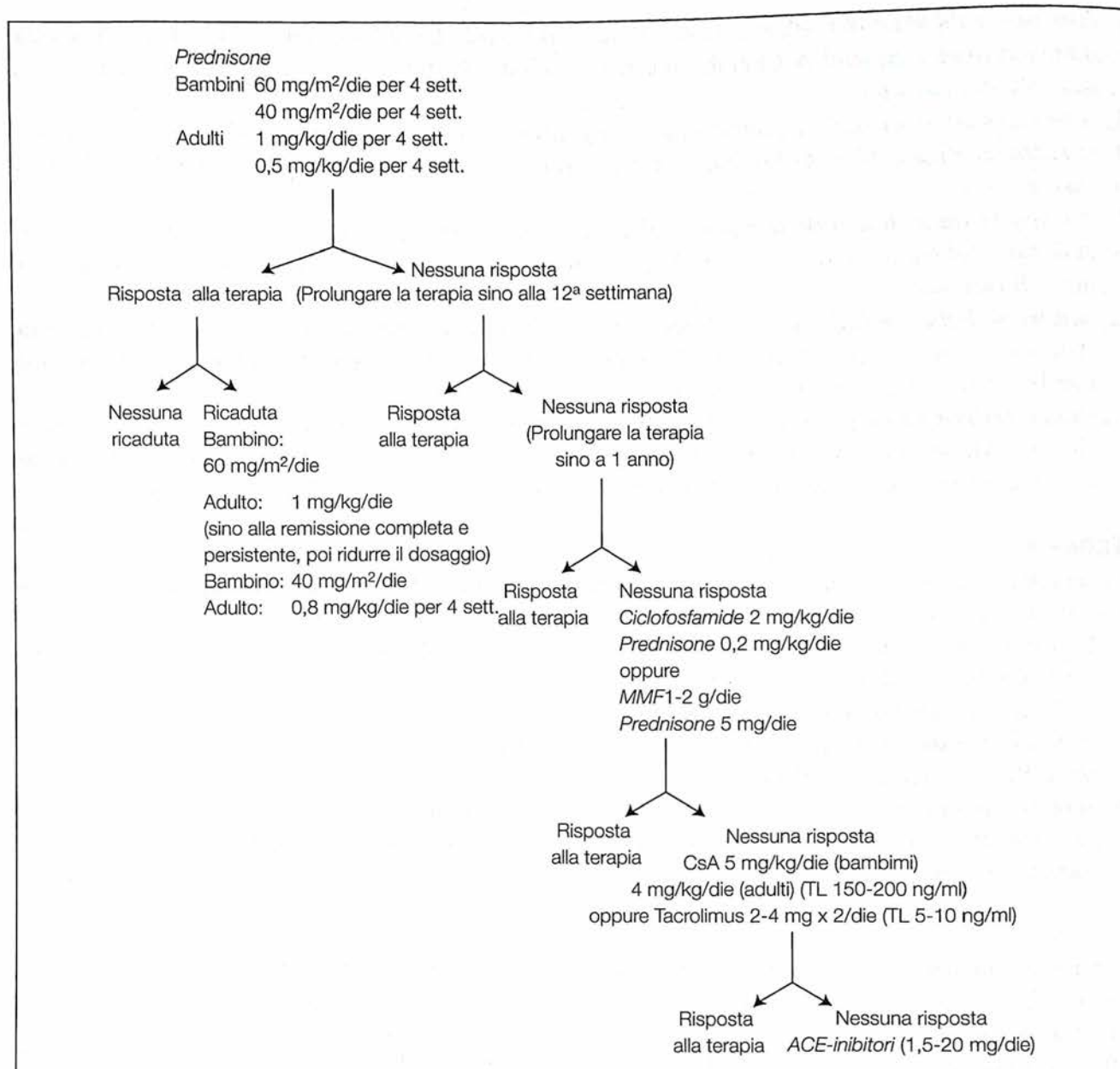


Figura 7.53 Algoritmo terapeutico per i pazienti con glomerulonefrite a lesioni minime.

La **ricaduta** va trattata con una dose di attacco di 60 mg/m²/die nel bambino e di 1 mg/kg/die nell'adulto; raggiunta una remissione completa e persistente per 3 giorni consecutivi si riduce il dosaggio a 40 mg/m²/die nel bambino e a 0,8 mg/kg/die nell'adulto per 4 settimane.

Nel **periodo post-trattamento** il decorso della malattia può presentare diversi aspetti:

- il paziente, dopo remissione, può avere due o più riacutizzazioni durante i primi 6 mesi, oppure 4 o più ricadute durante il primo anno;
- il paziente può presentare uno o più recidive occasionali. Un paziente è definito **corticodipendente** quando presenta un incremento della proteinuria entro le prime 2 settimane dopo la sospensione del farmaco o la riduzione dello steroide a 20 mg/die. Un paziente è definito **corticoresistente** quando non risponde alla terapia steroidea dopo 8 settimane di trattamento.

Quando il paziente ha già praticato un ciclo completo di terapia steroidea e non ha risposto alla cura, è consigliabile effettuare un altro ciclo di terapia steroidea perché si è potuto constatare che il 20% di pazienti insensibili al primo ciclo di terapia presenta una remissione dopo il secondo ciclo. Qualora anche questo ciclo

dovesse dare esito negativo, si possono somministrare farmaci immunosoppressori come *ciclofosfamide*, micofenolato mofetile, ciclosporina, tacrolimus o gli ACE-inibitori.

La somministrazione di ciclofosfamide a dosi di 2 mg/kg/die per 8-12 settimane è ben tollerata (vedi Fig. 7.53). I pazienti cortico-sensibili con ripetute recidive rispondono bene alla terapia, meglio dei corticodipendenti. I pazienti adulti rispondono meglio rispetto ai bambini. Il rischio di azoospermia è legato al dosaggio cumulativo; la soglia di gonado-tossicità si pone tra 200 e 500 mg/kg nei maschi.

Il *micofenolato mofetile* può essere somministrato alla dose di 1-2 g/kg/die per un ciclo di 6-12 mesi.

I pazienti che non presentano una remissione completa dopo terapia citostatica e steroidea possono ricevere un trattamento con *ciclosporina A* (100-150 mg/m²/die nel bambino; 4 mg/kg/die nell'adulto) oppure *tacrolimus* 2-4 mg × 2/die. È consigliabile l'aggiunta di basse dosi di prednisone (10 mg/die). Se vi è la risposta iniziale, si può ridurre la dose; è necessario ridurre il dosaggio del farmaco (2,5 mg/kg/die) quando il paziente presenta una riduzione del filtrato glomerulare.

L'uso della ciclosporina A o del tacrolimus è consigliabile nei pazienti con glomerulonefrite a lesioni minime che presentano una risposta inadeguata alla terapia immunosoppressiva o nei soggetti che manifestano severi effetti collaterali dovuti alla terapia convenzionale. Inoltre, la ciclosporina o il tacrolimus sono una valida alternativa nei casi in cui i pazienti presentano ripetute riacutizzazioni dopo lunghi trattamenti terapeutici con steroidi, nei soggetti corticodipendenti, in quelli che presentano effetti tossici da corticosteroidi e, infine, nei soggetti in cui è controindicato l'uso della ciclofosfamide. È raramente efficace nei pazienti corticoresistenti.

Nel ridotto numero di casi non responsivi alle precedenti terapie si possono utilizzare gli ACE-inibitori. Essi determinano una remissione completa nel 50% dei pazienti, parziale nel 40% e nessuna remissione nel 10%. Sono state ottenute remissioni della sindrome nefrosica anche dopo somministrazione di mizoribina (2-5 mg/kg/die × 24 settimane), che è un inibitore della proliferazione dei T e B linfociti bloccando la sintesi delle purine e delle pefloxacin (400-800 mg/die × 8 settimane) nei pazienti steroide-dipendenti o steroide-resistenti.

Per completare la terapia della glomerulonefrite a lesioni minime è utile accennare alla possibilità che una piccola parte di pazienti non responsivi alla terapia farmacologica presenti una storia di allergia alimentare. In questi pazienti l'allontanamento dell'allergene specifico, praticato con dieta oligoantigenica e bassi dosaggi di steroidi, può permettere la remissione completa della malattia nel 38% dei casi.

La terapia della sindrome nefrosica deve essere associata a quella specifica riportata sopra.

GLOMERULOPATIA A LESIONI MINIME

Definizione

Nefropatia caratterizzata da una sindrome nefrosica in assenza di lesioni glomerulari visibili alla microscopia ottica.

Eziopatogenesi

Età pediatrica: 76% dei casi. *Età adulta:* 27% delle sindromi nefrosiche.

Alterata funzione dei linfociti T suppressor e abnorme produzione di linfocine (fattore permeabilizzante glomerulare) che, modificando la distribuzione delle cariche anioniche sulla membrana basale, causano la proteinuria.

Carenza di nefrina, che è necessaria per la connessione tra i podociti, della podocina, della sinaptopodina e di altre proteine del citoscheletro (actina, talina, vinculina). Questi deficit di proteine causano un'alterata permeabilità glomerulare.

Sintomatologia

Proteinuria; ipoalbuminemia; edemi (arti inferiori, volto, addome).

(continua)

Dati di laboratorio

Proteinuria: >3-5 g/24 ore (adulti), >40 mg/ora/m² (bambini); microematuria (15-20% dei casi); creatininemia normale; ipoalbuminemia; colesterolo e trigliceridi elevati; antitrombina III ridotta.

Biopsia renale

MO Assenza di lesioni glomerulari e tubulari.

IMF Negativa.

ME Scomparsa dei pedicelli dei podociti che si sono fusi.

Decorso clinico

Guarigione definitiva; insorgenza di un nuovo episodio dopo molti anni; ripetuti episodi di riacutizzazione; sindrome corticodipendente; sindrome corticoresistente.

Fattori prognostici

Età del soggetto; proliferazione mesangiale diffusa; depositi mesangiali di IgM.

Terapia

Prednisone 1 mg/kg/die (4 settimane), 0,5 mg/kg/die (4 settimane); ciclofosfamide 2-3 mg/kg/die; ciclosporina A; ACE-inibitori; allontanamento dell'allergene specifico (dieta oligoantigenica).

Risposta alla terapia

Remissione completa (proteinuria <300 mg/die).

Remissione parziale (proteinuria <3 g/die).

Assenza di remissione (proteinuria >3 g/die).

Glomerulosclerosi focale e segmentaria

DEFINIZIONE

Con il termine "glomerulosclerosi focale e segmentaria" si definisce una sindrome clinico-patologica, definita anche podocitopatia, caratterizzata da **proteinuria**, frequentemente superiore ai 3 g nelle 24 ore, **ipertensione arteriosa**, **progressiva insufficienza renale** (lesioni di tipo scleroialino, che interessano i glomeruli più profondi ovvero quelli localizzati nella corticale che si addentra nella zona iuxtamidollare) e frequente **resistenza ai corticosteroidi**.

Il termine **focale** deriva dal limitato numero di glomeruli interessati dalle lesioni sclerotiche nella corticale; inoltre, in ognuno di essi la lesione è **segmentaria** perché è coinvolta solo una parte della matassa glomerulare.

Oggi sotto questo termine si individuano due forme: la prima è associata a sindrome nefrosica idiopatica; la seconda viene definita *collapsing glomerulopathy*.

EPIDEMIOLOGIA

Questa nefropatia colpisce sia i bambini sia gli adulti, ma i primi con maggiore frequenza.

La glomerulosclerosi focale e segmentaria costituisce il 10-20% dei casi di sindrome nefrosica idiopatica. In casistiche non selezionate sottoposte a biopsia renale in Italia, la prevalenza della malattia è del 13,6% nel bambino e dell'11,8% nell'adulto tra le glomerulonefriti primitive. È più elevata nei bambini con sindrome nefrosica ed età superiore a 6 anni. L'incidenza nei bambini caucasici è di 0,3 casi/100 000, mentre in quelli afroamericani è più elevata (1,6 casi/100 000). In questi ultimi la frequenza è aumentata negli ultimi 10 anni sino a giungere a valori di 50-60% di sindrome nefrosica idiopatica.

È stata riscontrata un'associazione tra HLA-DR4, A28 e malattia. Inoltre, sono stati descritti casi di glomerulosclerosi focale e segmentaria in più componenti della stessa famiglia. Ciò ha permesso di individuare un *locus* responsabile della malattia (SNR1) nella regione cromosomica 1q25-1q31.

EZIOPATOGENESI

La patogenesi è ancora poco conosciuta. La presenza di un *ridotto numero di cariche anioniche* a livello della lamina rara esterna della membrana basale del glomerulo causa un difetto della barriera che seleziona il passaggio delle proteine dal sangue nella preurina ed è responsabile della notevole proteinuria.

È stata dimostrata la presenza di un fattore circolante nel sangue di soggetti con reni trapiantati che avevano presentato una recidiva della precedente glomerulosclerosi focale e segmentaria. Questo fattore potrebbe essere analogo a una *linfocina*; ha un peso molecolare tra 30 e 50 kD. Esso potrebbe essere responsabile della riduzione delle cariche anioniche perché iniettato nel ratto, induce una proteinuria tra 6 e 24 ore dopo l'iniezione.

I podociti interessati dal processo presentano fusione dei pedicelli e fenomeni di necrosi. Tuttavia, anche sui podociti non coinvolti dalla lesione segmentaria sono state osservate perdita di marcatori fenotipici di maturità delle cellule, come la sinaptopodina, e riduzione di enzimi di membrana con funzione recettoriale come il GLEPP-1, che è il regolatore dei flussi interpodocitari e della permeabilità alle proteine. Queste alterazioni non sono state osservate nella glomerulonefrite a lesioni minime.

Oggi si sostiene che il primo bersaglio della malattia sia rappresentato dal *podocita* che non è in grado di rispondere al danno, per cui si distacca dalla membrana basale che, denudata, aderisce alla parete epiteliale della capsula di Bowman. Questa adesione provoca il collasso dell'ansa glomerulare con occlusione microtrombotica dei capillari e deposizione di materiale ialino.

La formazione dei microtrombi è causata dalla perdita della proprietà anticoagulante della cellula endoteliale, per cui si ha una maggiore adesione di piastrine. Le stesse cellule producono citochine e chemochine che attraggono cellule infiammatorie come monociti/macrofagi. La maggiore espressione delle molecole di adesione facilita la presenza di granulociti neutrofili.

I depositi granulari focali e segmentari di IgM e C3, che caratterizzano il quadro dell'immunofluorescenza, sono considerati espressione dell'intrappolamento di proteine nella sede delle lesioni.

L'osservazione di alcune aree circoscritte di depositi di piastrine e fibrinogeno in alcuni glomeruli di pazienti con glomerulonefrite a lesioni minime fa avanzare l'ipotesi che la glomerulosclerosi focale e segmentaria possa essere la *fase successiva della glomerulonefrite a lesioni minime*.

La malattia è presente nel 25% dei pazienti con sindrome nefrosica idiopatica ed è causa di insufficienza renale cronica terminale nel 30% dei bambini che sono in trattamento dialitico. Si distinguono tre varianti eziopatogenetiche. La *forma idiopatica* è la più frequente ed è costituita da cinque categorie, secondo la classificazione della Columbia University:

1. nefropatia con collasso del flocculo glomerulare;
2. nefropatia con lesione glomerulare a tip;
3. nefropatia cellulare;
4. nefropatia perilare;
5. nefropatia non ancora ben specificata.

La *forma genetica* è causata da mutazioni dei geni che codificano per le proteine del podocita (NPHS1, NPHS2), il citoscheletro del podocita (ACTN4, TRCP6) e per il diaframma sottile.

Sono presenti in questo gruppo anche forme causate da disordini metabolici (malattia di Fabry) e da mitocondriopatie.

La *forma reattiva* ha diversi meccanismi:

- a) riduzione della massa renale;
- b) obesità;
- c) forme secondarie. In questi casi l'ipoalbuminemia non è molto accentuata e c'è una minore fusione dei pedicelli podocitari.

Tabella 7.11 Forme secondarie di glomerulosclerosi e segmentaria

Malattie infettive	Altre malattie
• HIV • Eroina	• Sindrome di Alport • Anemia falciforme • Preeclampsia • Diabete mellito • Obesità patologica • Nefropatia da reflusso
Fattori emodinamici	
• Ipertensione arteriosa • Ipertensione glomerulare • Malattia renovascolare	

Forme secondarie di glomerulonefrite focale e segmentaria si possono osservare in altre condizioni cliniche elencate nella tabella 7.11.

SINTOMATOLOGIA

L'età d'inizio della malattia è prevalentemente al di sopra dei 6 anni nei bambini e nel secondo decennio di vita negli adulti.

Il quadro clinico di esordio della malattia è caratterizzato da una **sindrome nefrosica** che rappresenta la manifestazione più frequente. Nel 10-30% dei casi si può osservare, nella fase iniziale, solo **proteinuria lieve associata o meno a microematuria e ipertensione**, che è molto frequente quando è presente un'insufficienza renale cronica.

In molti casi la persistenza di una proteinuria asintomatica può precedere l'insorgenza della sindrome nefrosica.

I pazienti con iniziale proteinuria elevata e persistente (>14 g/die) hanno una prognosi sfavorevole.

Il quadro clinico di esordio, da solo, difficilmente consente di distinguere la glomerulosclerosi focale e segmentaria dalla glomerulopatia a lesioni minime e dalla glomerulonefrite proliferativa mesangiale; tuttavia, la persistenza di un'ipertensione arteriosa o il peggioramento della funzione renale devono orientare verso una glomerulosclerosi focale e segmentaria.

DATI DI LABORATORIO

La **proteinuria** giornaliera può variare dai 1-2 g sino ai 15-20 g nelle 24 ore. È quasi sempre non selettiva. Può essere presente **microematuria**.

La **funzione renale** può essere normale o alterata con valori di creatininemia che non superano 2-3 mg/dl.

Nel 10-30% dei pazienti si possono riscontrare elevati livelli sierici di immunocomplessi circolanti.

L'ecografia renale può evidenziare un volume normale o lievemente ridotto dei reni, con iperecogenicità della corticale.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

La **classificazione istologica** della Columbia University (USA) distingue **cinque varianti morfologiche** (Figg. 7.54-7.59, DVD).

1. La **forma cellulare focale segmentaria** caratterizzata da una proliferazione delle cellule endoteliali che causa un'oblitterazione del lume dei capillari e alcune di esse presentano un aspetto schiumoso, e da un rigonfiamento dei podociti che presentano goccioline proteiche intracitoplasmatiche e aderiscono alla capsula del Bowman.
2. La forma focale e segmentaria **con collasso del flocculo glomerulare** è più aggressiva della precedente; essa presenta un'oblitterazione segmentaria o globale dei capillari glomerulari con collasso della membrana basale glomerulare e associata iperplasia e ipertrofia dei podociti di cui alcuni sono distaccati dalla membrana basale.

3. La forma focale **segmentaria perilare** caratterizzata da occlusione dei capillari glomerulari, accumulo di matrice e ialinosi a livello dell'ilo glomerulare tra l'ingresso dell'arteriola afferente e la macula densa.
4. La forma focale e segmentaria con **tip lesions** caratterizzata dalla localizzazione della sclerosi segmentaria, spesso con accumulo di cellule endoteliali schiumose, a livello del polo tubulare; i podociti rigonfi spesso confluiscono con le cellule epiteliali tubulari prossimali.
5. La forma focale e segmentaria **non altrimenti specificata** caratterizzata da oblitterazione del lume capillare per accumulo di matrice e materiale ialino.

All'**immunofluorescenza** si riscontrano depositi di IgM e C3 in corrispondenza delle aree di sclerosi. La distribuzione dei depositi è focale e segmentaria ed è considerata più come espressione di intrappolamento delle proteine che come deposito specifico.

Alla **microscopia elettronica** nelle aree di sclerosi segmentaria le anse capillari coinvolte sono obsolescenti, le membrane basali collassate e ispessite, depositi ialini giganti giacciono in posizione sottoendoteliale e spesso contengono goccioline lipidiche, la matrice mesangiale è aumentata. Le cellule epiteliali che ricoprono le anse capillari colpite presentano aspetti degenerativi ad ampi vacuoli; i pedicelli sono assenti e le cellule sono spesso distaccate dalla primitiva membrana basale mentre nuove lamelle di membrana basale si depositano nello spazio dove le cellule si sono allontanate dalla membrana basale; questo materiale forma l'alone chiaro che si evidenzia al microscopio ottico. La lesione si associa ad adesioni flocculo-capsulari. La fusione dei pedicelli dei podociti è diffusa e globale. Nei glomeruli non colpiti si osserva in alcuni casi un modesto incremento della matrice e della cellularità mesangiale (Fig. 7.60, DVD).

Sono state descritte recidive di proteinuria massiva in pazienti con pregressa glomerulosclerosi focale sottoposti successivamente a trapianto renale. In questi casi la fusione dei pedicelli è stata osservata prima della comparsa delle lesioni di sclerosi segmentaria. Pertanto si ammette che le lesioni epiteliali siano l'alterazione primaria della glomerulosclerosi focale idiopatica.

DIAGNOSI

La comparsa di una sindrome nefrosica corticoresistente associata a ipertensione arteriosa deve orientare verso il sospetto di una glomerulosclerosi focale e segmentaria. La **biopsia renale** è l'unica indagine per effettuare una corretta diagnosi.

Per la presenza di molteplici forme congenite familiari è consigliabile lo studio genetico dei componenti della famiglia.

COMPLICANZE

Si possono considerare due tipi di complicanze: quelle legate alla malattia e quelle conseguenti all'uso dei farmaci. Le **complicanze legate alla malattia** sono:

- a) uremia cronica terminale, che si osserva nel 60% dei pazienti entro 10-15 anni dall'inizio della malattia;
- b) trombosi della vena renale o di altri distretti per la sindrome nefrosica che non risponde alla terapia;
- c) infarto del miocardio come conseguenza di un'aterosclerosi accelerata causata dal ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia persistenti;
- d) infezioni batteriche provocate dalla scarsa presenza di γ -globuline, che sono eliminate con le urine.

Le **complicanze legate all'uso dei farmaci immunosoppressori** sono:

- a) ipercorticismo da uso prolungato di prednisone;
- b) effetto tossico dei farmaci immunosoppressori come la ciclofosfamide, che può determinare disfunzioni gonadiche quali l'azoospermia nei maschi e l'amenorrea nelle donne (pertanto è consigliabile effettuare la raccolta dello sperma e il suo congelamento in una banca dello sperma prima di iniziare il trattamento); l'effetto gonadotossico si osserva quando il dosaggio totale

- di ciclofosfamide è superiore a 300 mg/kg oppure si può riscontrare, a distanza di 2-4 anni o più, la comparsa di una leucemia quando il dosaggio totale ha superato 1100 mg/kg;
- c) effetto nefrotossico della ciclosporina quando la somministrazione supera i 12-38 mesi (danno tubulo-interstiziale); inoltre, il farmaco deve essere opportunamente ridotto nella posologia quando è presente un'insufficienza renale cronica.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

Il *decorso clinico* della malattia è caratterizzato da una progressiva riduzione della funzione renale e circa il 60% dei pazienti sviluppa un'uremia terminale entro 10-15 anni dall'inizio della malattia. Alcuni pazienti sviluppano una forma maligna della malattia e presentano l'uremia terminale entro 2-3 anni. Questa forma è associata a ipertensione grave e complicanze trombotiche.

Sebbene la proteinuria possa mostrare ampie variazioni giornaliere durante il decorso clinico della malattia, una remissione completa della sindrome nefrosica è rara (si osserva nell'1,5-3% dei pazienti non trattati).

Fattori prognostici sfavorevoli sono principalmente la sindrome nefrosica, l'insufficienza renale, la scleroialinosi dei glomeruli e gli infiltrati tubulo-interstiziali.

La sindrome nefrosica influisce sulla prognosi in base all'entità della proteinuria perché il 50% dei pazienti con grave perdita proteica (>10 g/die) raggiunge l'uremia terminale in 3 anni, mentre nel 90% dei pazienti con proteinuria non nefrosica la funzione renale è normale dopo 10 anni. Un'insufficienza renale presente all'atto della diagnosi, non dipendente da ipovolemia o diuretici, è indice di cattiva prognosi. Un'elevata percentuale di glomeruli scleroialini, specie se interessati globalmente, esprime uno stadio avanzato della malattia ed è correlata a mancata o scarsa risposta alla terapia e a cattiva prognosi. La variante istologica caratterizzata da collasso del flocculo glomerulare presenta una prognosi peggiore rispetto alle altre varianti.

Anche gli infiltrati tubulo-interstiziali, come per le altre glomerulonefriti, esprimono una prognosi severa. Un altro fattore prognostico attendibile è rappresentato dalla risposta alla terapia corticosteroidica, perché solo il 3% dei pazienti in remissione completa sviluppa l'uremia terminale dopo 5 anni dalla diagnosi della malattia; la percentuale è invece notevolmente più elevata, pari al 55%, nei pazienti che non rispondono alla terapia.

Fattori prognostici minori sono la razza (nei pazienti di razza nera la progressione verso l'insufficienza renale è più frequente rispetto a soggetti di razza caucasica), l'ipertensione, l'iperlipidemia, l'ipertrofia glomerulare, le lesioni vascolari renali.

TERAPIA

L'*evoluzione* verso l'insufficienza renale cronica è molto frequente in questi pazienti e il migliore segno prognostico è rappresentato dalla risposta alla terapia. La terapia iniziale specifica può consistere nella somministrazione del corticosteroide (prednisone) alla dose di 60 mg/m²/die nel bambino e di 1 mg/kg/die nell'adulto per 2 mesi (Fig. 7.61). Con tale trattamento il 25-30% dei bambini e il 15% dei pazienti adulti presentano una remissione completa e il 20% va incontro a una remissione parziale. Con questo trattamento si individua quella piccola percentuale di pazienti con risposta rapida. La percentuale di remissione completa passa al 50% quando il trattamento corticosteroideo viene, prolungato sino a 8 mesi, con dosaggio pieno nei pazienti che non hanno ancora risposto dopo 2 mesi di terapia, con dosaggio dimezzato nei pazienti che hanno risposto alla terapia iniziale, ovvero che hanno mostrato una remissione completa e non parziale. Nei pazienti corticoresistenti si può effettuare l'associazione con ciclofosfamide (2 mg/kg/die) e bassi dosaggi di prednisone (0,2 mg/kg/die) per 6 mesi. Nei soggetti che non presentano remissione dopo questa associazione si può somministrare la ciclosporina al dosaggio di 4 mg/kg/die nel bambino e di 5 mg/kg/die nell'adulto. È necessario che i pazienti non siano ipertesi e abbiano una funzione renale normale. Se non si osserva alcuna risposta entro 3 mesi, la ciclosporina deve essere sospesa. Se la risposta è positiva si può dimezzare il dosaggio e continuare la terapia per 2 anni. È necessario controllare trimestralmente la funzione renale.

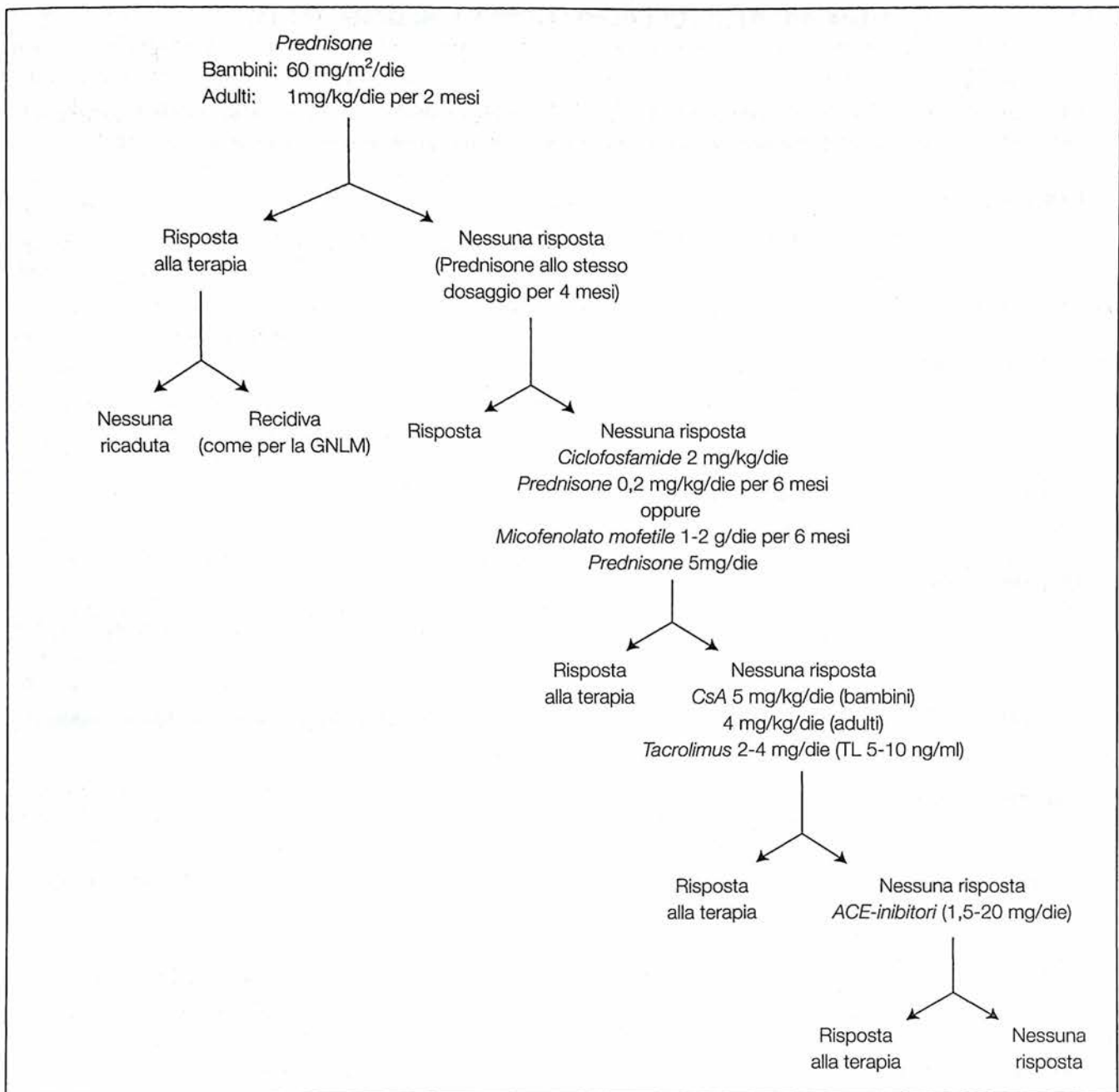


Figura 7.61 Algoritmo terapeutico per i pazienti con glomerulosclerosi focale e segmentaria.

Nei soggetti che non rispondono alla ciclosporina si possono somministrare gli ACE-inibitori, iniziando con un dosaggio 1,5-2,5 mg/die sino a giungere a 20 mg/die.

Vi è accordo generale sul fatto che i pazienti con proteinuria asintomatica al momento della diagnosi istologica non vengano sottoposti al trattamento corticosteroidico, mentre si somministrano gli ACE-inibitori (1,5-20 mg/die).

Recentemente, alla luce della identificazione di uno o più fattori circolanti (permeabilizzanti la membrana basale) nei pazienti trapiantati che hanno presentato una recidiva della glomerulosclerosi focale e segmentaria sul rene trapiantato, viene consigliato l'uso della plasmaferesi precoce o dell'immunoassorbimento plasmatico con proteina A (durata di 2 mesi) in associazione con la terapia immunosoppressiva. È utile somministrare al paziente anche immunoglobuline per ridurre le complicanze infettive.

La terapia della sindrome nefrosica va associata a quella specifica descritta sopra.

GLOMERULOSCLEROSI FOCALE E SEGMENTARIA

Definizione

Nefropatia caratterizzata da proteinuria elevata, ipertensione arteriosa, insufficienza renale iniziale e da lesioni focali e segmentarie che interessano i glomeruli della zona iuxtamidollare della corticale renale.

Eziopatogenesi

Più frequente nei bambini rispetto agli adulti.

Ridotto numero di cariche anioniche a livello della lamina rara esterna della membrana basale.

Presenza di un fattore circolante (linfocina).

Il primo bersaglio della malattia è il podocita.

Sintomatologia

Proteinuria elevata; microematuria; ipertensione arteriosa; insufficienza renale iniziale.

Dati di laboratorio

Proteinuria 1-20 g/die.

Creatininemia normale o elevata: 2-3 mg/dl.

Immunocomplessi circolanti: 10-30% dei casi.

Biopsia renale

MO: aree segmentarie di sclerosi nella parte periferica dei glomeruli della zona iuxtamidollare; cellule epiteliali vacuolizzate o con citoplasma infarcito di goccioline proteiche; cellule schiumose di origine endoteliale. Si distinguono cinque varianti morfologiche.

IMF: depositi granulari di IgM e C3 nelle aree di sclerosi.

ME: cellule epiteliali alterate con ampi vacuoli; scomparsa dei pedicelli; distacco dalla membrana basale; riduzione delle cariche anioniche sulla lamina rara esterna della membrana basale.

Decorso clinico

Insufficienza renale cronica; corticoresistenza.

Terapia

Prednisone: 1 mg/kg/die per 6-8 mesi.

Ciclofosfamide: 3 mg/kg/die per 2-5 mesi.

Micofenolato Mofetile: 1-2 gr/die per 6 mesi.

Ciclosporina A: 4 mg/kg/die.

Tacrolimus: 2-4 mg/die per 6 mesi.

Remissione completa/parziale

Bambini 40%; adulti 35%.

Glomerulonefrite membranosa

DEFINIZIONE

Con il termine "glomerulonefrite membranosa" si definisce una nefropatia caratterizzata frequentemente da *sindrome nefrosica* e da *deposizione di materiale elettrondenso localizzato sul versante epiteliale della membrana basale*, che causa un ispessimento della parete dei capillari glomerulari con formazione di estroflessioni della membrana basale (*spikes*) che si insinuano tra i depositi sotto le cellule epiteliali.

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza è di 1,2-1,7 casi per 100 000 abitanti in Francia, mentre in Italia la glomerulonefrite membranosa rappresenta il 21% delle glomerulonefriti primitive e sottoposte ad agobiopsia renale, il 20-40% delle sindromi nefrosiche e il 5% delle forme che arrivano all'insufficienza renale cronica terminale. Essa è più frequente nel sesso maschile (2:1) e compare tra 40 e 60 anni. Mentre nei paesi industrializzati la forma primitiva è prevalente, nelle aree sottosviluppate, come Africa e

zone dell'Asia, gli agenti infettivi della malaria e del virus B dell'epatite sono responsabili della malattia. L'epatite B si trasmette verticalmente da madre a figlio durante la gravidanza; pertanto, nei paesi dell'Est asiatico i bambini, asintomatici alla nascita, possono sviluppare successivamente una glomerulonefrite membranosa per deposizione dell'antigene nella membrana basale. In Europa e negli Stati Uniti la glomerulonefrite si presenta spesso in concomitanza di una neoplasia, per questo è obbligatorio lo screening neoplastico nei soggetti che presentano una glomerulonefrite membranosa. Il 10% dei pazienti è portatore di una neoplasia, che nella metà dei casi, si scopre in occasione della comparsa della sindrome nefrosica; in altri casi il tumore è individuato durante il decorso della malattia. Il rapporto tra glomerulonefrite e tumore è evidente perché la sua asportazione o terapia comporta la remissione completa della sindrome nefrosica, che ricompare in occasione della recidiva neoplastica.

La malattia sembra associata alla frequenza di alcuni alleli del sistema maggiore di istocompatibilità (HLA) quali B8 e DR3 in Europa, DR2 in Giappone. Pertanto, i soggetti particolarmente predisposti a sviluppare la glomerulonefrite membranosa sarebbero quelli che hanno un aplotipo esteso HLA-A1, B8, DR3, DQ2 in Europa e HLA-DR2, DQ1 in Giappone. I geni del HLA maggiormente condivisi e suscettibili della malattia nella popolazione europea sono DRB1, DQA1 e DQB1.

È stata identificata anche una forma familiare che colpisce più componenti di un ceppo familiare.

EZIOPATOGENESI

Il modello sperimentale di glomerulonefrite membranosa è rappresentato dalla *nefrite di Heymann*, che può essere indotta nel ratto con due modalità:

- a) somministrando un antigene (gp330) dell'orletto a spazzola delle cellule tubulari prossimali si ha la formazione di anticorpi e immunocomplessi circolanti che si depositano a livello sottopiteliale (*forma attiva*);
- b) somministrando anticorpi anti-gp 330, che attraversano la membrana basale e reagiscono con il gp 330, presente anche sulla superficie dei podociti, si formano *in situ* immunocomplessi (*forma passiva*).

L'antigene gp330, oggi chiamato *megalina*, è una glicoproteina di 600 kD presente sulla superficie delle cellule epiteliali viscerali (podociti) del ratto. Appartiene alla famiglia dei recettori per le lipoproteine a bassa densità. Inoltre, modula il legame del calcio presente nella preurina con la cellula tubulare proximale. Un'altra proteina associata al recettore, chiamata RAP, si lega alla megalina e serve ad attivare la sua parte intracitoplasmatica. Anticorpi specifici sia contro la megalina sia contro il RAP sono in grado di indurre la forma passiva della nefrite di Heymann con formazione *in situ* di immunodepositi. I linfociti T CD4⁺ sviluppano una risposta anticorpale locale con produzione di anticorpi IgG4 che danno luogo alla formazione di immunocomplessi *in situ*, a cui segue l'attivazione del complemento (complesso C5b-9). L'inserzione del complesso sulla cellula epiteliale accelera l'apoptosi del podocita. La membrana basale presenta un'alterata distribuzione delle cariche e del diametro dei pori, per cui si ha il passaggio dell'albumina nell'urina. Le stesse cellule fagocitano il complesso C5b-9 per endocitosi e lo rilasciano nello spazio urinario, per cui lo si riscontra nelle urine. La risposta all'attacco del complemento consiste in ipertrofia e lisi dei podociti, formazione eccessiva di matrice e glomerulosclerosi.

Tuttavia la megalina non può essere considerata la proteina responsabile della glomerulonefrite membranosa nell'uomo perché non è presente nei glomeruli umani e nei podociti. Recentemente è stata scoperta nell'uomo una proteina, la *endopeptidasi neutra* che è espressa sulla superficie dei podociti umani.

Essa è stata in grado di generare anticorpi in alcuni casi di glomerulonefrite membranosa umana durante la vita fetale con successiva formazione di immunocomplessi *in situ*. Questi, attivando il sistema del complemento, hanno causato la lisi dei podociti, degradazione della membrana basale e la sua adesione alla capsula di Bowman. Quindi anche la glomerulonefrite membranosa è una podocitopatia. Sarà interessante conoscere altri antigeni podocitari che possono essere responsabili della glomerulonefrite membranosa idiopatica nell'uomo.

Tabella 7.12 Forme secondarie di glomerulonefrite membranosa

Malattie infettive • Epatite B e C, schistosomiasi, lebbra, filariasi, echinococcosi, malaria, HIV	Neoplasie • Carcinoma (polmone, colon, stomaco, mammella, cervello ecc.) malattie linfoproliferative e sostanze tossiche
Malattie autoimmuni • Lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, connettiviti miste, sindrome di Sjögren, dermatomiosite, sarcoidosi, cirrosi biliare primitiva, arterite temporale	Farmaci • Sali d'oro, D-penicillamina, mercurio, trimetadione, probenecid, captopril, antinfiammatori non steroidei, idrocarburi volatili, formaldeide
Malattie metaboliche • Tiroidite, anemia a cellule falciformi, diabete	Varie • Glomerulonefrite membranosa <i>de novo</i> nel trapianto renale

Gli antigeni responsabili di una glomerulonefrite membranosa possono provenire da virus (epatite B e C), parassiti, autoanticorpi, antigeni neoplastici e farmaci (sali di oro, penicillamina). In questi casi, immunocomplessi circolanti, prevalentemente di tipo IgG, sarebbero responsabili della malattia. La glomerulonefrite membranosa, oltre che come forma primitiva, può riscontrarsi anche nel corso di altre malattie riportate nella tabella 7.12.

SINTOMATOLOGIA

La **sindrome nefrosica** è generalmente la modalità di espressione clinica più frequente (70-85% a seconda delle casistiche). Nei restanti casi la **proteinuria**, spesso asintomatica e occasionale, in corso di controlli routinari può essere la prima manifestazione della malattia. È molto probabile che alcuni casi di glomerulonefrite membranosa con proteinuria asintomatica abbiano una remissione spontanea senza essere diagnosticati. La proteinuria è frequentemente non selettiva; raramente nella fase iniziale essa è selettiva. La microematuria si osserva nel 30% dei pazienti, mentre la macroematuria è un evento raro. L'ipertensione arteriosa di grado moderato è presente nel 25% dei casi. Alla prima osservazione si può riscontrare nel 10-15% dei casi un'insufficienza renale cronica lieve o moderata, più frequentemente associata a una marcata ipoprotidemia.

Nella forma idiopatica mancano dati anamnestici riferibili a una patologia infettiva o neoplastica o all'uso di particolari farmaci indicati nella tabella 7.12.

DATI DI LABORATORIO

La **proteinuria** è sempre presente con valori superiori ai 3 g/die nella gran parte dei casi e con caratteri di non selettività. È facile riscontrare anche una **microematuria** mentre raramente si possono osservare episodi di macroematuria. I livelli sierici di complemento (C3, C4 e CH50) sono nell'ambito della norma. Elevati livelli urinari di C3dg e C5b-9 indicano una fase di attività della malattia e questi livelli possono essere utilizzati per monitorare la risposta alla terapia. La presenza di immunocomplessi circolanti è stata segnalata da alcuni Autori ma non confermata da altri. È stata riscontrata una frequenza dell'HLA-DR3 nel 65-75% dei pazienti di origine caucasica, mentre nei giapponesi è più frequente l'HLA-DR2.

L'ecografia renale evidenzia reni aumentati di volume con iperecogenicità della corticale. Il referto può presentare anche un volume normale dei reni.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

La lesione caratteristica della glomerulonefrite membranosa è rappresentata da depositi in sede sottoepiteliale che successivamente invadono la membrana basale. Queste alterazioni evolvono lentamente nel tempo, pertanto si distinguono quattro stadi.

Nello **stadio I (iniziale)** i glomeruli sono pressoché normali al microscopio ottico. I lumi dei capillari sono lievemente dilatati; le pareti possono presentare un aspetto rigido. I depositi sottoepiteliali sono visibili solo all'immunofluorescenza e alla microscopia elettronica. All'immunofluorescenza essi hanno un aspetto granulare e si evidenziano con il siero anti-IgG e C3 (Figg. 7.62-7.64, DVD). Alla microscopia elettronica si osservano numerosi **piccoli depositi elettrondensi** (densità più forte della lamina densa) sul lato esterno della membrana basale della parete dei capillari. I pedicelli sopra i depositi sono sempre fusi e i podociti sono rigonfi e ipertrofici. In questo modo la malattia si può differenziare dalla glomerulonefrite a lesioni minime (Fig. 7.65, DVD).

Nello **stadio II (completo sviluppo)** tutti i glomeruli appaiono allargati ed espansi. Presentano un ispessimento diffuso e uniforme delle pareti dei capillari, che sono tutte interessate. La colorazione con l'ematossilina-eosina dimostra un aspetto traslucido delle pareti che sono intensamente eosinofile. La colorazione tricromica mostra, sul lato esterno della membrana basale dei capillari, depositi fibrinoidi disposti come grani di una corona di rosario (Fig. 7.66, DVD e Fig. 7.67, DVD). Con la colorazione argento-metenamina e acido picrico le membrane basali appaiono nere e rivestite da piccole estroflessioni nere (**spikes**) che si proiettano ad angolo retto all'esterno della membrana basale assumendo l'aspetto a **denti di pettine** (Fig. 7.68, DVD).

Queste spicule sono separate dai depositi che non si colorano con l'argento. In alcune anse i depositi sono talmente fitti da sembrare confluenti.

La microscopia elettronica mostra un maggior numero di depositi. L'immunofluorescenza evidenzia granuli più grossolani che al primo stadio.

Nello **stadio III (avanzato)** alla microscopia ottica si osserva un maggior numero di **depositi**, rispetto allo stadio precedente, che sono **incapsulati dalle propaggini della membrana basale**. I depositi permangono elettrondensi ma possono anche assumere un aspetto più chiaro, meno denso alla periferia, pallido rispetto alla membrana basale, con fini granulazioni, come risciacquati. Le pareti dei capillari sono molto ispessite. Le colorazioni PAS e argento-metenamina mostrano un aspetto tarlato o a catenella attorcigliata delle pareti per la presenza di depositi nel loro interno che non si colorano con l'argento. All'immunofluorescenza è più evidente l'aspetto granulare dei depositi.

Nello **stadio IV (tardivo)** al microscopio ottico la parete dei capillari appare ispessita e conferisce al glomerulo un aspetto compatto. Con le colorazioni PAS e argento-metenamina la struttura della parete appare irregolare per la presenza di complessi arrangiamenti del materiale argentofilo e di **doppi contorni** con ponti tra le due lamine. Si osservano anche aree di sclerosi segmentaria o totale del flocculo. L'immunofluorescenza è incostantemente positiva.

Il microscopio elettronico conferma l'aumento di spessore della membrana basale che appare disomogenea; l'apparente duplicazione della membrana basale è dovuta a una **neoformazione di membrana basale** racchiudente aree traslucide, come un vero sdoppiamento della membrana originale. Le aree elettronelucenti rappresentano depositi riassorbiti che sono andati incontro a una sorta di cambiamento strutturale in seguito al loro incorporamento nella parete.

Questa suddivisione in stadi permette una dettagliata descrizione delle lesioni che si possono osservare a livello della membrana basale. La singola generazione di depositi può evolvere attraverso una graduale perdita della densità elettronica e un'incorporazione degli stessi nella membrana basale glomerulare e successiva regressione delle lesioni. La formazione dei depositi prosegue fino allo stadio II e poi gradualmente cessa. La progressione della malattia è caratterizzata dalla comparsa di focolai di sclerosi segmentaria, collasso delle anse capillari, comparsa di sinechie flocculo-capsulari e, infine, solidificazione del flocculo. Nelle fasi avanzate si osservano atrofia tubulare, infiltrati tubulo-interstiziali e aree di sclerosi.

Le biopsie praticate nelle recidive mostrano lesioni recenti che si sovrappongono a lesioni di vecchia data. Si osserva una commistione di alterazioni in vari stadi.

DIAGNOSI

La presenza di sindrome nefrosica in un soggetto anziano, in assenza di ipertensione arteriosa e insufficienza renale, deve far sospettare una glomerulonefrite membranosa che potrà essere diagnosticata solo con la biopsia renale. **Il I stadio della malattia spesso non può essere diagnosticato con il solo esame istologico** perché non si osserva l'ispessimento della membrana basale delle

anse capillari e difficilmente vi è il riscontro di *spikes*. L'immunofluorescenza può essere molto importante ai fini della diagnosi perché evidenzia gli immunodepositi. A maggior ragione vi contribuisce la microscopia elettronica.

Le notizie anamnestiche e i dati di laboratorio serviranno a differenziare le forme primitive da quelle secondarie.

COMPLICANZE

La complicanza più frequente della sindrome nefrosica nella glomerulonefrite membranosa è la **trombosi della vena renale**. La frequenza di questa complicanza oscilla dal 30 al 60%; probabilmente in rapporto alla gravità della sindrome nefrosica che si osserva in questi pazienti e alla sua lunga durata. Tuttavia, non sembra che la trombosi della vena renale influisca sul decorso della malattia e sull'evoluzione verso l'insufficienza renale cronica. Spesso questa complicanza è asintomatica. In una piccola percentuale di pazienti si possono osservare dolore al fianco, macroematuria, aumento delle LDH nel siero e rapido deterioramento della funzione renale. In altri casi si possono osservare occlusione acuta totale e infarto renale. La trombosi della vena renale ha un'incidenza del 30%, l'embolia polmonare del 17% e la trombosi venosa profonda dell'11%.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

Il *decorso clinico* della malattia è spesso imprevedibile, verificandosi sia remissioni spontanee che evolutività più o meno rapida con deterioramento della funzione renale, sia stabilizzazione anche per periodi di osservazione molto lunghi. La sopravvivenza renale oscilla tra il 65% e 75% dopo dieci anni dall'inizio della malattia ed è del 60% dopo 15 anni. I pazienti con proteinuria non nefrosica presentano un'eccellente prognosi perché solo il 5% progredisce verso l'insufficienza renale cronica. Una completa o parziale remissione spontanea indotta dai farmaci esprime una buona prognosi.

Fattori prognostici sfavorevoli sono principalmente la **persistente proteinuria elevata** (>8 g/die per oltre 6 mesi) e l'iniziale creatininemia elevata. Infatti, la probabilità dell'insufficienza renale cronica passa dal 74%, quando la proteinuria persistente è di 4 g/die, all'84% in presenza di un valore di 8 g/die. Un approccio più specifico per predire la sopravvivenza della funzione renale si basa sulla **osservazione semestrale** della proteinuria e della clearance della creatinina.

Il rischio di progressione (R) della malattia può essere calcolato considerando tre parametri:

- il valore minimo di proteinuria persistente;
- il valore della clearance della creatinina all'inizio del periodo semestrale di osservazione;
- la variazione media del valore della clearance durante i periodi semestrali di osservazione e le rispettive costanti (K_0 , K_1 , K_2 , K_3).

La probabilità di progressione della malattia sarà espressa in percentuale. Questo **modello matematico**, ideato da Cattran in Canada, è stato validato successivamente su gruppi di pazienti italiani e finnici affetti da glomerulonefrite membranosa. Arbitariamente i pazienti sono stati suddivisi in base al valore del rischio di progressione in tre gruppi:

- basso rischio (il rischio di progressione in 5 anni è <5%);
- medio rischio (5-10%);
- alto rischio (>10%). Questi tre gruppi di pazienti possono ricevere un diverso approccio terapeutico.

Altri fattori prognostici sfavorevoli sono il **Sesso** (il rapporto maschi:femmine passa da 2:1 a 3:1 nei soggetti che sono giunti all'uremia terminale), **l'età adulta avanzata** e **l'ipertensione arteriosa**, **il grado di glomerulosclerosi** e **l'estensione del danno tubulo-interstiziale**. La contemporanea presenza di sindrome nefrosica e lesioni istologiche allo stadio III o IV depongono per un elevato rischio di sviluppo di uremia cronica.

TERAPIA

La terapia si avvale di misure generali classiche della sindrome nefrosica (dieta ipoproteica, iposodica e diuretici) e della terapia immunosoppressiva.

I pazienti possono ricevere un differente schema terapeutico in base ai 3 gruppi di rischio (Tab. 7.13).

Per **il primo gruppo**, caratterizzato da proteinuria <4 g/die e funzione renale normale, è sufficiente la restrizione proteica nella dieta, il controllo dei valori pressori (<125/75 mmHg) e della proteinuria con l'uso degli ACE-inibitori o dei sartanici, il controllo dell'iperlipidemia con l'uso delle statine.

Il **secondo gruppo**, caratterizzato da proteinuria tra 4 e 8 g/die e funzione renale normale, può ricevere lo stesso trattamento del primo gruppo con un'osservazione di 6 mesi; qualora il valore della proteinuria persiste elevato è utile effettuare la terapia con prednisone e ciclofosfamide, seguita da ciclosporina se non c'è stata alcuna remissione.

Per **il terzo gruppo**, caratterizzato da proteinuria >8 g/die e/o funzione renale alterata, è utile iniziare con la terapia conservativa del primo gruppo e osservare l'andamento dell'indice di rischio; se dopo 6 mesi persiste la sintomatologia sarà utile somministrare prednisone e ciclofosfamide. La persistenza della sintomatologia (sindrome nefrosica e deterioramento della funzione renale) comporterà la somministrazione di altri farmaci come ciclosporina, tacrolimus o micofenolato mofetile o l'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab) che bloccando il clone B linfocitario previene la formazione di autoanticorpi.

Nei pazienti con **proteinuria costantemente asintomatica** (<3 g/die) e funzione renale normale è consigliato l'uso degli ACE-inibitori per mantenere la pressione arteriosa a valori di 130/80 mmHg e per il controllo della proteinuria. Nei pazienti con **sindrome nefrosica** il tipo di trattamento da effettuare è molto controverso e, inoltre, si discute se sia corretto o meno trattare questi pazienti. Una recente revisione della letteratura ha dimostrato che la percentuale di remissione della sindrome nefrosica è del 22% nei pazienti non trattati, del 33% nei soggetti trattati solo con steroidi e del 46% in quelli a cui sono stati somministrati anche i farmaci citotossici. Sulla base di questi dati, si deve concludere che è corretto trattare i pazienti con glomerulonefrite membranosa e sindrome nefrosica.

Tabella 7.13 Terapia della glomerulonefrite membranosa in base al gruppo di rischio clinico

I gruppo Proteinuria <4 g/die Funzione renale normale	a) ACE-inibitori e/o sartanici b) Statine c) Dieta ipoproteica
II gruppo Proteinuria tra 4 e 8 g/die Funzione renale normale	a) ACE-inibitori e/o sartanici b) Statine c) Dieta ipoproteica a), b), c) per 6 mesi. In assenza di remissione: d) Prednisone e ciclofosfamide, eventualmente ciclosporina
III gruppo Proteinuria >8 g/die e/o funzione renale alterata	a) ACE-inibitori e/o sartanici b) Statine c) Dieta ipoproteica a), b), c) per 6 mesi. In assenza di remissione d) Prednisone e ciclofosfamide, eventualmente ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetile, rituximab

Tuttavia, è necessario tenere conto anche dello stadio istologico della malattia perché pazienti con malattia allo stadio III o IV difficilmente possono beneficiare di una terapia immunosoppressiva. L'approccio terapeutico potrebbe essere quello esposto nella figura 7.69, che si riferisce ai pazienti con sindrome nefrosica e malattia allo stadio I o II. Negli stadi III e IV, in cui le lesioni sono estese e conclamate, è inutile causare danni collaterali con farmaci immunosoppressori. È consigliabile l'uso degli ACE-inibitori in associazione con una dieta ipoproteica, iposodica e diuretica che, riducendo la proteinuria, può rallentare il danno tubulo-interstiziale. Un'altra raccomandazione è quella di non usare i farmaci immunosoppressori nei seguenti casi: insufficienza renale cronica con creatininemia $>4,5$ mg/dl; reni di ridotte dimensioni e con notevole ipercogenicità della corticale; notevole sclerosi mesangiale ed estese lesioni tubulo-interstiziali; assenza di immunodepositi; soggetti con età superiore a 65 anni. Recentemente sono state proposte alcune linee guida sul trattamento di questa malattia sulla base dell'entità della proteinuria: asintomatica (<4 g/die); moderata (4-8 g/die); severa (>8 g/die) con o senza insufficienza renale. Probabilmente è utile il consiglio di attendere 6

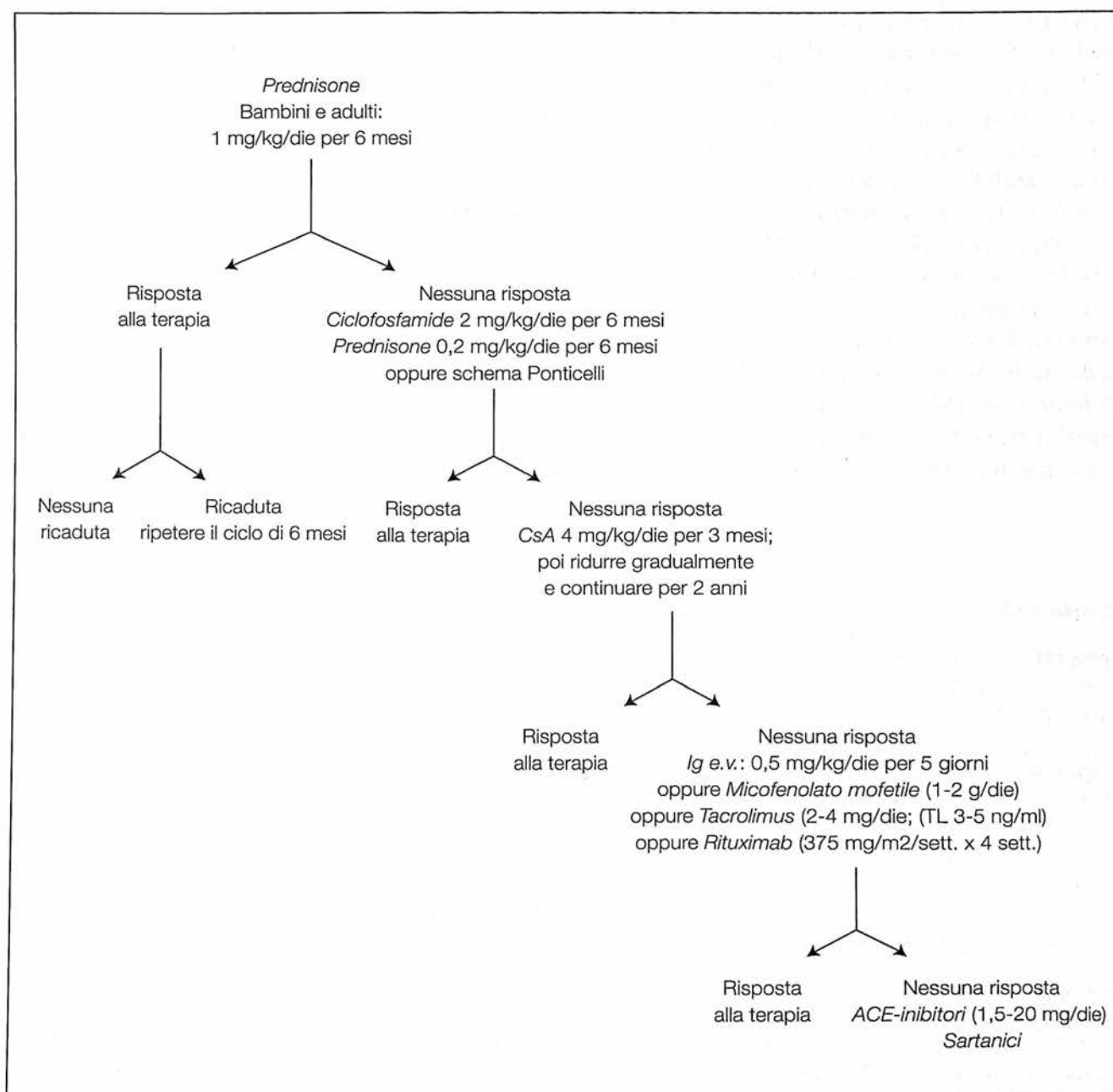


Figura 7.69 Algoritmo terapeutico per i pazienti affetti da glomerulonefrite membranosa primitiva con proteinuria >4 -8 g/die (Stadi I e II).

mesi, prima di iniziare un trattamento, qualora la proteinuria non si elevi e subentri un'insufficienza renale, per valutare la possibilità di una remissione spontanea. Decidere la terapia sulla base del comportamento della sola proteinuria, senza considerare lo stadio della lesione, non è utile ai fini di una scelta terapeutica.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA

Definizione

Nefropatia caratterizzata spesso da una sindrome nefrosica e da una deposizione di materiale proteico sul versante epiteliale della membrana basale.

Eziopatogenesi

Più frequente nel sesso maschile.

Compare tra i 30 e i 50 anni.

Forma primitiva: nefrite sperimentale da immunocomplessi circolanti di Heymann (forma attiva) e nefrite sperimentale da immunocomplessi formati *in situ* di Heymann (forma passiva).

Ruolo dell'antigene gp 330 (megalina) presente sulla superficie dei podociti nel ratto e della proteina RAP.

Ruolo della endopeptidasi neutra, presente sulla superficie dei podociti nell'uomo.

Forme secondarie: malattie infettive, malattie sistemiche, malattie metaboliche, neoplasie, farmaci, varie.

Sintomatologia

Proteinuria 1-10 g/24 ore.

Ipoalbuminemia <2,5 g/die.

Sindrome nefrosica.

Microematuria (30% dei casi).

Ipertensione arteriosa (25% dei casi).

Insufficienza renale cronica (10-15% dei casi).

Dati di laboratorio

Proteinuria 1-10 g/die; microematuria; HLA-DR3 (65-75% caucasici); HLA-DR2 (giapponesi).

Biopsia renale

MO: stadio I (iniziale); stadio II (completo sviluppo); stadio III (avanzato); stadio IV (tardivo).

IMF: depositi granulari di IgG e C3 nella membrana basale.

ME: duplicazione della membrana basale per neoformazione di materiale simil-membrana che racchiude i depositi riassorbiti.

Decorso clinico

Remissione spontanea.

Trombosi della vena renale (30-60%).

Insufficienza renale cronica.

Fattori prognostici sfavorevoli

Persistente proteinuria elevata.

Elevati livelli urinari di C5b-9.

Ipertensione arteriosa.

Creatininemia iniziale elevata.

Infiltrati interstiziali e fibrosi.

Indice di rischio ridotto (<5%); moderato (5-10%); elevato (>10%).

Terapia

Prednisone: 0,5-1 mg/kg/die (2-6 mesi).

Ciclofosfamide: 1,5-3 mg/kg/die.

Ciclosporina A: 4 mg/kg/die.

Micofenolato mofetile: 1-2 g/die (6 mesi).

Tacrolimus: 2-4 mg/die (TL 3-5 ng/ml).

ACE-inibitori/sartanici.

Glomerulonefrite membrano-proliferativa

DEFINIZIONE

Con il termine "glomerulonefrite membrano-proliferativa" si definisce una nefropatia caratterizzata da una *proliferazione mesangiale* associata ad *aumento di spessore della parete delle anse capillari* con conseguente aumento di volume dei glomeruli e *accentuazione della lobatura del tubulo convoluto*. Questa forma spesso si associa a una prolungata e persistente riduzione dei livelli sierici di alcuni componenti del complemento (C3 e fattore B della properdina), per cui viene definita anche glomerulonefrite con ipocomplementemia persistente. Sulla base dei dati istologici essa può essere di tipo I, di tipo II o di tipo III.

EPIDEMIOLOGIA

Questa forma è particolarmente frequente nelle *prime tre decadi della vita* e ha una lieve predominanza nel sesso femminile. Più frequente negli anni Sessanta e Settanta (15-20%), si è notevolmente ridotta nel corso di quest'ultimo trentennio; infatti la sua frequenza è del 6-7% tra i pazienti con glomerulonefrite primitiva sottoposti a biopsia renale (Registro Italiano delle Biopsie Renali). Nell'infanzia la malattia si presenta nelle tre forme (tipo I, II e III). Nell'adulto sono più frequenti i tipi I e III.

Nel corso di questi ultimi venti anni la *forma di tipo I si è notevolmente ridotta* mentre la frequenza di quella di tipo II è rimasta invariata.

In Asia (Arabia Saudita), Sudamerica (Perù) e Africa (Nigeria) la glomerulonefrite membrano-proliferativa è una delle cause più frequenti di sindrome nefrosica (30-40%) perché è causata dalle infezioni croniche.

È stata identificata anche una *forma familiare* in cui diversi componenti di un ceppo familiare articolato su almeno 3 generazioni presentano la stessa malattia.

Studi di tipizzazione tissutale hanno dimostrato una suscettibilità alla glomerulonefrite membrano-proliferativa di tipo I quando è presente l'aplotipo HLA-B8, DR3, SC01, GLO2 che è stato riscontrato nel 13% dei pazienti.

EZIOPATOGENESI

Le condizioni patologiche che possono causare una glomerulonefrite membrano-proliferativa sono molteplici; pertanto, questa forma di nefrite si può osservare in *tre gruppi di malattie*:

1. da immunocomplessi circolanti o formati *in situ* (comprese le forme primitive e secondarie);
2. microangiopatie trombotiche;
3. paraproteinemie (Tab. 7.14). In questa sezione viene descritta solo la forma idiopatica di glomerulonefrite membrano-proliferativa.

La *presenza di immunocomplessi circolanti*, evidenziati con diverse tecniche di laboratorio, nel sangue dei pazienti e a livello renale in sede sottoendoteliale, insieme ai depositi di C3, dimostra che nelle forme idiopatiche antigeni ambientali o autologhi, non ancora ben identificati, sono responsabili delle lesioni renali. Tuttavia, anche la sola deposizione degli stessi antigeni tra la lamina rara interna e l'endotelio, come accade in occasione di una persistente o episodica antigenemia virale o batterica, può avviare la *formazione di immunocomplessi in situ*, che a loro volta attivano il sistema del complemento o stimolano la produzione del complemento da parte delle cellule infiammatorie presenti a livello glomerulare o delle cellule residenti. La deposizione degli antigeni, anticorpi e immunocomplessi con *carica positiva* è favorita dalla presenza delle cariche negative presenti nelle cellule endoteliali e sulla lamina rara interna. Inoltre, gli immunocomplessi di *dimensione intermedia o piccola* e quelli in *eccesso di antigene* sono i più patogeni. Queste condizioni patologiche si osservano nella *glomerulonefrite membrano-proliferativa di tipo I e di tipo III*.

Il ruolo del complemento, presente nei depositi sottoendoteliali, è importante nel determinare la risposta infiammatoria, con il richiamo di neutrofili, monociti, linfociti e l'attività citolitica svolta dal complesso ter-

Tabella 7.14 Condizioni patologiche che possono presentare un pattern membrano-proliferativo

1. Glomerulonefrite membrano-proliferativa idiopatica	C. Paraproteinemie
• Tipo I	• Glomerulopatia associata a crioglobulinemia di tipo I
• Tipo II	• Macroglobulinemia di Waldenström
• Tipo III	• Glomerulopatia da immunotattoidi
2. Glomerulonefrite membrano-proliferativa secondaria	• Malattia delle catene leggere o delle catene pesanti
A. Infezioni croniche	• Glomerulonefrite fibrillare
• Virus (epatite B, C e crioglobulinemia mista essenziale di tipo II)	D. Microangiopatie trombotiche croniche
• Batteri (endocardite, shunt ventricolo-atriale infetto, ascessi multipli, lebbra)	• Sindrome emolitico-uremica
• Protozoi (malaria, schistosomiasi)	• Porpora trombotica trombocitopenica
• Micoplasmi	E. Miscellanea
B. Malattie autoimmuni	• Nefrite da radiazione
• Lupus eritematoso sistemico	• Nefropatia post-trapianto di midollo osseo
• Sindrome da anticorpi antifosfolipidi circolanti	• Anemia a cellule falciformi e policitemia
• Sindrome di Sjögren	• Glomerulopatia post-trapianto
• Artrite reumatoide	
• Deficit complementari (particolarmente C2)	

minale C5b-9. La locale produzione di citochine da parte delle cellule infiammatorie causa una maggiore espressione di alcune molecole di adesione sulla superficie dell'endotelio e, quindi, localizzazione di altre cellule infiammatorie. Questa caratteristica si riscontra in particolar modo nelle forme proliferativo-essudative.

La *glomerulonefrite membrano-proliferativa di tipo II* è, invece, una forma autoimmune caratterizzata da un autoanticorpo circolante che, reagendo con la C3-convertasi (C3bBb) della via alternativa, stabilizza questo enzima nella sua funzione e attiva continuamente il sistema del complemento. Questo autoanticorpo, chiamato *fattore nefritico*, è una IgG che impedisce la dissociazione fisiologica della C3 convertasi da parte del fattore H, così da indurre una continua attivazione del complemento attraverso la via alternativa (che si evidenzia con bassi livelli di C3). Il fattore nefritico si osserva anche in una condizione clinica rara, la lipodistrofia parziale, non sempre associata a glomerulonefrite membrano-proliferativa.

L'origine dei depositi densi non è ancora chiara perché non si osservano immunocomplessi e il C3 è localizzato alla periferia del deposito che ha un interno negativo all'immunofluorescenza.

Esiste l'evidenza che il materiale dei depositi densi si formi in maniera precoce e che sia costituito da una sostanza complessa ricca di acidi grassi instauri che, permeando la lamina densa della membrana basale, ne modificerebbe la reattività immunoistochimica.

L'evidenza di una provenienza extrarenale della sostanza dei depositi densi è data dalla loro precoce formazione nei reni trapiantati, a cui segue la deposizione del complemento o una sua locale produzione.

La patogenesi della glomerulonefrite membrano-proliferativa di *tipo III* è analoga a quella del tipo I, con particolare localizzazione degli immunocomplessi in sede sottoepiteliale. È spesso presente in questa forma il fattore nefritico che attiva il C3 e, in particolar modo, i componenti della via terminale del complemento, agevolando la formazione eccessiva del complesso terminale C5b-9. Il fattore nefritico è responsabile dell'ipocomplementemia.

SINTOMATOLOGIA

L'età di esordio della *forma di tipo I* è nella *seconda e terza decade di vita*; la *forma di tipo II* è, invece, più frequente nell'*età pediatrica*. La sintomatologia d'esordio non differisce nelle due forme.

Il quadro clinico è abbastanza variabile. Nel 50% dei casi si presenta con una *sindrome nefrosica*, nel 30% con una *proteinuria asintomatica* accompagnata spesso da macro- o microematuria e nel restante 20% con una *sindrome nefritica acuta*; quest'ultimo aspetto è più frequente nella glomerulonefrite membrano-proliferativa di tipo II.

In gran parte dei casi l'esordio è caratterizzato da episodi infettivi delle alte vie respiratorie; infatti è facile riscontrare nell'anamnesi di questi pazienti infezioni streptococciche ed elevati titoli sierici di antistreptolisine.

All'esordio della malattia possono essere presenti **ipertensione arteriosa**, **riduzione del filtrato glomerulare** e **anemia moderata** (Hb 8-10 g) di tipo normocromico normocitico. L'ipertensione arteriosa aumenta durante il decorso della malattia prima della comparsa della riduzione del filtrato glomerulare, per cui non sembra essere attribuibile all'insufficienza renale.

Una riduzione del filtrato glomerulare si osserva nel 50% dei casi e, se è presente all'inizio della malattia, esprime una prognosi renale infausta.

È stata osservata in alcuni casi un'associazione tra glomerulonefrite membrano-proliferativa e **lipodistrofia parziale** (malattia di Barraquer-Simmons), specialmente nella forma di tipo II, anche in assenza di manifestazioni cliniche renali.

Questa malattia molto rara, è caratterizzata da perdita-assenza di grasso sottocutaneo al volto e alla parte superiore del tronco. In questi pazienti sono presenti il fattore nefritico, ipocomplementemia e, in una certa percentuale, una glomerulonefrite membrano-proliferativa. Si ritiene che la lipodistrofia sia causata da una distruzione degli adipociti determinata da una proteina denominata **adipsina**, che è identica al fattore D della properdina. È stato dimostrato che il fattore nefritico induce una lisi degli adipociti che può essere bloccato da anticorpi contro il fattore D. Ciò ha fatto sospettare che il fattore nefritico possa essere anche responsabile del danno glomerulare.

Recentemente nella forma di tipo II è stata riscontrata una retinopatia caratterizzata da depositi giallastri localizzati bilateralmente a livello del polo posteriore della retina; essi sono analoghi ai depositi elettrodensi renali; ciò orienterebbe verso una patologia sistemica della forma di tipo II.

DATI DI LABORATORIO

Proteinuria e/o ematuria sono sempre presenti. La proteinuria, non selettiva, assume un aspetto nefrosico (>3 g/die) nel 50% dei casi. Il **FGR** può essere **normale** o **ridotto**.

Un'**anemia normocromica normocitica** può riscontrarsi nel 50% dei casi.

L'**ipocomplementemia** è più frequente in questa forma che nelle altre glomerulonefriti primitive; essa è caratterizzata da ridotta attività emolitica (CH50) e bassi livelli sierici di C3. Questi due valori del complemento sono ridotti anche nella glomerulonefrite acuta poststreptococcica, tuttavia in questo caso la riduzione persiste solo per breve tempo perché dopo 3-8 settimane ritorna nella norma. Pertanto la persistenza dei bassi livelli di C3 deve orientare verso la diagnosi ipotetica di glomerulonefrite membrano-proliferativa, specie di tipo II, quando non si modificano neanche nel corso della terapia. I livelli sierici di C1q, C4, properdina e fattore B generalmente sono normali o lievemente ridotti. L'ipocomplementemia si può riscontrare nel 30-50% delle forme di tipo I e nel 60-70% delle forme di tipo II. Finora non è stato documentato alcun rapporto tra ipocomplementemia e decorso clinico della malattia. Le cause dell'ipocomplementemia possono essere:

- a) una ridotta sintesi di C3;
- b) un aumentato consumo per attivazione della via classica o della via alternativa o della via terminale dovuta alla presenza in circolo dei rispettivi fattori nefritici (C4NeF, C3NeF, C3NeFt). Inoltre sono stati osservati in questi pazienti deficit congeniti del complemento (particolarmente del C2) che predispongono alle infezioni, probabilmente responsabili della malattia.

I **fattori nefritici** sono autoanticorpi di tipo IgG contro alcuni componenti del sistema complementare: il C3NeF è diretto verso la C3-convertasi della via alternativa, il C4NeF verso la C3-convertasi della via classica e il C3NeFt verso il complesso terminale (C5b-9). Essi stabilizzano le funzioni della C3-convertasi e quindi permettono la continua attivazione del C3. Essi possono essere presenti nelle glomerulonefriti membrano-proliferative, particolarmente nella forma di tipo II, dove si riscontra il C3NeF della via alternativa, mentre nella forma di tipo I si può trovare qualunque tipo di fattore nefritico.

Il C3NeF è un fattore sierico stabile che è in grado di scindere il C3 di un siero normale nei suoi

prodotti di degradazione (C3a, C3b, C3c, C3d) dopo aver bloccato la via classica mediante un chelante del calcio (EDTA).

L'ecografia renale evidenzia reni ridotti leggermente di volume con lieve iperecogenicità della corticale. Si può anche riscontrare un referto nell'ambito della norma. Nelle fasi avanzate della malattia i reni sono iperecogeni e ridotti di volume.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

La glomerulonefrite membrano-proliferativa idiopatica si suddivide in *tre tipi*: I, II e III; quest'ultimo può essere considerato una variante morfologica del tipo I.

Le alterazioni istologiche fondamentali sono due: diffusa espansione del mesangio e ispessimento della membrana basale dei capillari glomerulari.

Alla *microscopia ottica* il quadro istologico della *glomerulonefrite membrano-proliferativa di tipo I* è caratterizzato da un diffuso aumento di volume dei glomeruli che mostrano spesso un *accentuato disegno lobulare*. Questo aspetto è dovuto alla proliferazione delle cellule mesangiali che spesso determina oblitterazione dei lumi capillari e a un'aumentata produzione della matrice mesangiale (Fig. 7.70, DVD). In alcuni casi l'accumulo di materiale mesangiale è talmente elevato da dare un aspetto nodulare che configura la *variante lobulare*.

In altri casi l'ipercellularità mesangiale si accompagna a notevole presenza di polimorfonucleati e monociti. In tal caso si tratta di una *variante proliferativo-essudativa* che si può distinguere difficilmente dalla tipica glomerulonefrite acuta postinfettiva.

La parete dei capillari glomerulari è ispessita e mostra un *doppio contorno delle anse* [evidenti nelle sezioni colorate con l'acido periodico di Schiff (PAS) e con l'argento-metenamina (PASM)], che dà il classico aspetto a binario di tram (Fig. 7.71, DVD). Questo aspetto, che è caratteristico e diagnostico della glomerulonefrite membrano-proliferativa, è causato dall'espansione delle cellule mesangiali (nelle forme idiopatiche) e dalla migrazione delle cellule infiammatorie mononucleate (monociti e macrofagi), che sono presenti nel mesangio e contribuiscono all'ipercellularità mesangiale (nelle forme secondarie crioglobulinemiche), nello spazio sottoendoteliale. Inoltre, nello stesso spazio si depositano gli immunocomplessi circolanti o quelli che si formano *in situ*. Come atto reattivo le cellule endoteliali producono materiale simil-membrana basale, che va a occupare lo spazio tra la lamina rara interna e l'endotelio. Ciò configura la doppia membrana. Questo aspetto è caratteristico e diagnostico della glomerulonefrite membrano-proliferativa di tipo I, ma si ritrova anche in tutte quelle condizioni che determinano un danno endoteliale cronico a livello dei glomeruli.

Nel 10% dei casi è possibile osservare una notevole proliferazione dell'epitelio parietale della capsula con formazione di semilune segmentali o circonferenziali. La proliferazione extracapillare è un segno prognostico negativo.

Lo studio delle biopsie renali ripetute nel tempo ha dimostrato la possibilità di variazioni del quadro morfologico con passaggio da una forma all'altra. Nelle forme più avanzate si osservano sclerosi e obsolescenza dei glomeruli.

All'*immunofluorescenza* si possono osservare due quadri: nel *primo caso* depositi granulari sottoendoteliali di IgG (Fig. 7.72, DVD), talvolta IgM e più raramente IgA e C3 a cui si associano depositi variabili di C1q e C4; nel *secondo caso* si rilevano solo depositi di C3 e qualche volta di properdina. I depositi irregolari e grossolani sono distribuiti preferenzialmente alla periferia delle anse e disegnano il margine dell'accentuata lobulatura del tubulo convoluto, che è tipico della glomerulonefrite membrano-proliferativa.

La *microscopia elettronica* dimostra la presenza di cellule mesangiali che si estendono e/o migrano nel contesto della membrana basale nello spazio sottoendoteliale, costituendo un secondo strato di membrana basale sul versante interno della parete e dando così origine al doppio contorno. La parete ispessita risulta così costituita da due strati di membrana basale, da cellule interposte che possono essere monociti/macrofagi, frammenti di piastrine e altre cellule, nonché da depositi più o meno voluminosi ed elettrodensi nello spazio del doppio contorno. Tale materiale può essere granulare (depositi di immunoglobuline, catene leggere), fibrillare (glomerulonefrite fibrillare) o sotto forma di microtubuli (glomerulopatia da immunotattoidi). Le cellule endoteliali hanno perso il loro aspetto fenestrato e sono rigonfie.

Tubuli, vasi e interstizio non mostrano alterazioni specifiche. L'atrofia tubulare e la fibrosi interstiziale compaiono nelle fasi avanzate della malattia.

Alla **microscopia ottica** il quadro istologico della **glomerulonefrite membrano-proliferativa di tipo II** si differenzia dal tipo I per la presenza di **depositi densi nel contesto delle membrane basali glomerulari** (che aumentano di spessore) e **del mesangio**. I depositi sono intensamente eosinofili, refrattili, fortemente PAS-positivi e colorati in rosso dalla tricromica; assumono una colorazione bruna e non nera con il PASM. Si osserva un aumentato spessore della lamina densa; tuttavia la lesione interessa alcuni tratti della membrana basale producendo un aspetto festonato della lamina densa che è tipico della glomerulonefrite membrano-proliferativa di tipo II.

Questi tratti di membrana basale festonati mostrano una struttura omogenea e caratteristiche peculiari di colorabilità alla microscopia ottica ed elettronica. La colorazione con la tioflavina T, pur non essendo specifica, colora intensamente il materiale dei depositi densi e mostra chiaramente l'aspetto a festone delle membrane basali.

Con la progressione della malattia i glomeruli vanno incontro a scleroatrofia; tuttavia, anche nei casi avanzati è possibile osservare in alcuni glomeruli i depositi densi intramembranosi.

All'**immunofluorescenza** si osservano solo depositi di C3 sia lungo le anse dei capillari sia nel mesangio; l'aspetto è lineare e contorna il materiale dei depositi densi, che resta negativo.

La **microscopia elettronica** è indispensabile per mostrare la peculiarità dei depositi densi, specie nelle fasi iniziali della malattia quando l'ispessimento della membrana basale è limitato a tratti molto brevi, non identificabili con la comune microscopia ottica.

I depositi sono elettrodensi per la spiccata osmiofilia, omogenei con interessamento a tutto spessore della lamina densa in alcuni tratti. Poiché alcuni tratti sono indenni si osserva un aspetto festonato della lamina densa.

Alla **microscopia ottica** il quadro istologico della **glomerulonefrite membrano-proliferativa di tipo III** è caratterizzato da una particolare abbondanza di depositi subepiteliali e intramembranosi. Sul versante esterno della lamina densa sono presenti *spikes* causati da depositi sottoepiteliali.

L'**immunofluorescenza** mostra la presenza di C3 lungo la parete dei capillari glomerulari e nel mesangio, con distribuzione di tipo finemente granulare.

DIAGNOSI

La presenza di una proteinuria e/o di una sindrome nefrosica che compare in un soggetto giovane e presenta una progressione verso l'insufficienza renale deve orientare verso la diagnosi di glomerulonefrite membrano-proliferativa, a maggior ragione se a questa sintomatologia si associa un'ipertensione arteriosa. Comunque, **per un'accurata diagnosi è necessario il referto biotico** che permettere di distinguere le tre forme in cui si manifesta la malattia a livello renale: l'eventuale presenza di semilune, atrofia tubulare e infiltrati interstiziali fa propendere per una prognosi severa. L'immunofluorescenza permette una migliore diagnosi differenziale tra le forme di tipo I e II, mentre la microscopia elettronica apporta ulteriori ragguagli sulle tre forme. Nella diagnosi di glomerulonefrite membrano-proliferativa è necessario **differenziare le forme primitive da quelle secondarie**, in cui dati clinici e di laboratorio rivestono un ruolo importante. In aggiunta, il referto biotico potrà permettere la diagnosi differenziale con la glomerulosclerosi diabetica (variamente nodulare) e con la malattia da deposizione di catene leggere. Nel primo caso si osserverà il caratteristico aspetto a "margherita" dei cotiledoni della glomerulosclerosi diabetica, dovuto alle dilatazioni aneurismatiche dei capillari contornanti l'area mesangiale nodulare; alle lesioni glomerulari si associano gravi alterazioni a carico delle arterie e delle arteriole. Nella malattia da depositi di catene leggere è importante l'immunofluorescenza, che evidenzia la clonalità del deposito mesangiale costituito esclusivamente da catene di tipo kappa o lambda.

COMPLICANZE

Nelle forme con proteinuria elevata (>3 g/die) o con sindrome nefrosica le complicanze sono analoghe a quelle delle altre glomerulonefriti che presentano un quadro clinico prevalentemente nefro-

sico. La **trombosi della vena renale** o di altri distretti e l'infarto del miocardio sono le complicanze più frequenti. La progressione più rapida verso l'**insufficienza renale cronica terminale** è un evento più frequente rispetto alle altre forme di glomerulonefrite con sindrome nefrosica. Partecipa all'aggravamento della funzione renale uno stato ipertensivo difficilmente controllabile dal punto di vista terapeutico.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

Il decorso clinico della glomerulonefrite membrano-proliferativa è **lento e progressivo**; esso è caratterizzato da una riduzione del FGR e dall'aggravamento dello stato ipertensivo.

La sopravvivenza renale a 10 anni è del 40% sia negli adulti sia nei bambini. Dopo un follow-up medio di 5-7 anni dall'insorgenza della malattia, il 30-40% dei pazienti ha una funzione renale normale (con la persistenza di proteinuria o sindrome nefrosica), il 25-30% ha un'insufficienza renale, il 25% è in trattamento dialitico e una percentuale variabile tra il 6 e il 25% è deceduta.

In una piccola percentuale, pari al 5-8%, è stata osservata una remissione clinica completa della malattia, prevalentemente in bambini che presentavano una forma di tipo I.

Il decorso clinico non differisce nelle forme di tipo I e II.

La malattia ha una **prognosi sfavorevole**, specialmente quando la malattia insorge in età giovanile e all'atto della diagnosi si osservano i seguenti fattori clinico-umorali: ridotto FGR, ipertensione arteriosa, persistenza di una sindrome nefrosica e fattori istomorfologici costituiti prevalentemente da semilune (>30%) e lesioni tubulo-interstiziali.

La prognosi della glomerulonefrite membrano-proliferativa di tipo II è generalmente più infau-
sta, specialmente se il referto istologico mostra molte semilune, glomerulosclerosi, obliterazione dei capillari glomerulari e depositi mesangiali abbondanti.

Entrambi i tipi di glomerulonefrite possono recidivare nel rene trapiantato, ma con frequenza diversa; la forma di tipo I nel 30% dei pazienti e il tipo II nel 80% dei soggetti sottoposti a trapianto. Tuttavia, la recidiva delle forme di tipo I è responsabile della perdita del rene trapiantato nel 30% dei pazienti. Essa esordisce con una proteinuria elevata o una sindrome nefrosica. Invece, il tipo II è spesso asintomatico e causa la perdita del rene nel 10% dei pazienti sottoposti a trapianto renale.

TERAPIA

L'efficacia della terapia nella glomerulonefrite membrano-proliferativa è molto controversa: una recente indagine retrospettiva non ha evidenziato significative differenze di sopravvivenza a 10 anni tra pazienti trattati e non trattati.

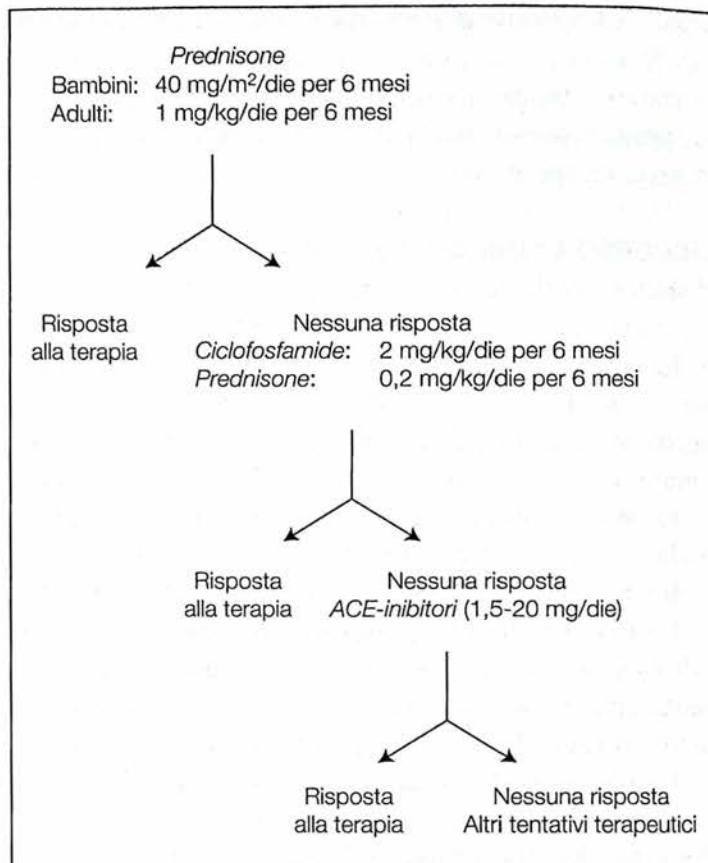
I tentativi terapeutici sinora eseguiti sono stati effettuati con i seguenti farmaci: corticosteroidi, immunosoppressori, anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici, antinfiammatori non steroidei.

Il **trattamento steroideo** più sostenuto e prolungato è stato eseguito dai nefrologi americani nei bambini per un periodo di 3-10 anni con un dosaggio di 2-2,5 mg/kg a giorni alterni. La sopravvivenza attuariale del rene è stata del 90% a 9 anni e una discreta percentuale di pazienti presentava una remissione clinica. Questo studio non presenta un gruppo di controllo ed è stato ripetuto dai nefrologi pediatri americani che non hanno riscontrato differenze significative tra pazienti trattati e non trattati.

Nella nostra esperienza è consigliabile effettuare un trattamento steroideo con il dosaggio di 1 mg/kg/die di prednisone o metilprednisolone per 6 mesi nei soli pazienti con sindrome nefrosica (Fig. 7.73).

Qualora la risposta alla terapia fosse negativa è meglio ridurre il dosaggio steroideo a 20 mg/die e integrare la terapia con i **farmaci immunosoppressori** (ciclofosfamide 2-3 mg/kg/die); il dosaggio della ciclofosfamide deve essere opportunamente diminuito quando è presente un ridotto FGR.

Tentativi terapeutici sono stati effettuati anche con l'impiego di antiaggreganti piastrinici (dipiridamolo) e anticoagulanti (warfarin), con un risultato significativo sul mantenimento della funzione renale a breve termine, ma con nessuna differenza significativa tra pazienti trattati e non trattati dopo 36 mesi.

Figura 7.73 Approccio terapeutico ai pazienti con glomerulonefrite membrano-proliferativa.

Gli antinfiammatori non steroidei (prevalentemente l'indometacina) sono stati utilizzati per ridurre la proteinuria; i risultati ottenuti sono stati buoni, ma non sono stati condotti studi controllati.

La figura 7.73 riporta l'approccio terapeutico da adottare nei pazienti con sindrome nefrosica, perché quelli con proteinuria lieve o moderata possono beneficiare di una terapia sintomatica con antipertensivi, con particolare riferimento agli **ACE-inibitori** che hanno anche un effetto antiproteinurico.

GLOMERULONEFRITE MEMBRANO-PROLIFERATIVA

Definizione

Nefropatia caratterizzata da proteinuria elevata e da una proliferazione mesangiale associata ad aumentato spessore della membrana basale.

Eziopatogenesi

Immunocomplessi circolanti; ridotti livelli sierici di complemento; depositi glomerulari di Ig e C.

Forma tipo I: immunocomplessi. *Forma tipo II:* depositi densi, fattore nefritico (C3NeF). *Forma tipo III:* variante del tipo I.

Sintomatologia

Sindrome nefrosica (50% dei casi); proteinuria asintomatica (30% dei casi); sindrome nefritica (20% dei casi); ipertensione arteriosa; riduzione del filtrato glomerulare; anemia moderata.

Dati di laboratorio

Proteinuria 1-15 g/24 ore; microematuria; FGR normale o ridotto; ipocomplementemia; immunocomplessi circolanti; fattore nefritico.

(segue)

(continua)

Biopsia renale*Tipo I*

MO: diffusa proliferazione delle cellule mesangiali; aumentata produzione della matrice mesangiale; ispessimento della membrana basale (doppio contorno, doppio binario del tram).

IMF: depositi granulari sottoendoteliali di IgG/IgM, C3, C1q, C4.

ME: interposizione di cellule tra la lamina rara interna della membrana basale e il materiale elettronicamente prodotto dalle cellule endoteliali.

Tipo II

MO: depositi densi nella membrana basale e nel mesangio; aspetto festonato della lamina densa.

IMF: depositi di C3 nelle anse capillari e nel mesangio.

ME: depositi densi nella membrana basale, particolarmente evidenti nella fase iniziale della malattia.

Tipo III: variante del tipo I.

Decorso clinico

Riduzione progressiva del FGR.

Insufficienza renale cronica → uremia terminale.

Prognosi

Decorso più favorevole nei bambini.

Sfavorevole: età giovanile; ipertensione arteriosa; sindrome nefrosica; presenza di semilune; lesioni tubulo-interstiziali.

Terapia

Corticosteroidi; immunosoppressori; ACE-inibitori; anticoagulanti; antiaggreganti piastrinici.

GLOMERULONEFRITI SECONDARIE

Le glomerulonefriti secondarie sono affezioni renali che *conseguono a malattie che interessano primitivamente altri organi*; pertanto l'interessamento glomerulare è una parte, più o meno importante, della malattia principale. In alcuni casi la nefropatia può essere il primo sintomo che svela la malattia principale, in altri casi la manifestazione terminale della malattia.

Le affezioni che possono interessare il rene in via secondaria sono: le malattie sistemiche, le disprotidemie e paraproteinemie, le malattie infettive, le malattie epatiche, le neoplasie, le malattie ereditarie e metaboliche, i farmaci e gli allergeni (Tab. 7.15).

Tabella 7.15 Classificazione delle glomerulonefriti secondarie

Malattie sistemiche

- Lupus eritematoso sistemico, porpora di Schönlein-Henoch, sindrome di Goodpasture, vascoliti necrotizzanti, altre malattie sistemiche

Disprotidemie e paraproteinemie

- Crioglobulinemia, mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenström, gammopatia monoclonale, malattia da depositi di catene leggere, amiloidosi, glomerulopatia fibrillare

Malattie infettive

- Endocardite, shunt ventricoloatriale, sepsi viscerali, infezioni protozoarie, infezioni virali (virus B dell'epatite, HIV), altre infezioni

Malattie epatiche

- Epatiti acute e croniche

Neoplasie

- Tumori dell'apparato respiratorio e dell'apparato digerente, linfomi, leucemie

Malattie ereditarie e metaboliche

- Diabete mellito, sindrome di Alport, lipodistrofia parziale, altre malattie

Farmaci

- Medicamenti, vaccini e allergeni

Glomerulonefrite lupica

DEFINIZIONE

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una *vascolite causata da un'abnorme produzione di autoanticorpi*, che colpisce frequentemente i reni con un interessamento più o meno grave. I criteri per definire e diagnosticare questa malattia furono stabiliti nel 1971 dall'*American Rheumatism Association* (ARA) e sistematicamente aggiornati nel corso degli anni; l'ultima revisione è del 1997. Secondo i nuovi criteri per una corretta diagnosi devono essere presenti almeno 4 degli 11 segni clinici e di laboratorio elencati nella tabella 7.16.

Sebbene questi criteri siano altamente sensibili e specifici, alcuni pazienti non riescono a presentare i quattro segni; molte volte i segni si presentano gradualmente e lentamente nel corso di alcuni anni per cui nella fase iniziale della malattia può essere difficile giungere a una diagnosi.

EPIDEMIOLOGIA

Il LES colpisce prevalentemente il *Sesso femminile* nelle prime quattro decadi della vita rispetto a quello maschile. Il rapporto, da 2:1 nell'età prepuberale, diviene 4,5:1 nell'adolescenza e aumenta a 8-12:1 nell'età adulta. Scende a 2:1 nei soggetti con età superiore a 60 anni. È più frequente e grave nella razza nera e in quella asiatica rispetto alla razza bianca. Non è infrequente riscontrare la malattia in più membri di una famiglia, che possono presentare altre malattie immunologiche o alterazioni sierologiche o citologiche.

L'incidenza del lupus eritematoso sistemico si è più che triplicata nel corso delle ultime quattro decadi negli Stati Uniti. Essa è passata da 1,51 a 7,3 casi/100000 abitanti. La prevalenza è stata stimata in 124 casi/100000 abitanti. La prevalenza e la mortalità sono 10 volte più elevate nelle donne americane di razza nera; tuttavia, è relativamente rara nei progenitori degli afroamericani che vivono nell'Africa occidentale.

La frequenza della nefrite lupica varia nelle diverse casistiche a seconda dei criteri impiegati; tuttavia, se per interessamento renale si intende la presenza di abnorme proteinuria, sedimento urinario e alterata funzione renale, la *frequenza della nefrite lupica* oscilla tra il 35% e il 75% dei pazienti con LES. Però, se si esegue la biopsia renale in tutti i pazienti con LES, si può osservare un interessamento renale nel 90% dei casi, specialmente se il reperto biotipico viene esaminato anche con la tecnica dell'immunofluorescenza e con il microscopio elettronico. Infatti alcune volte le lesioni si osservano anche in assenza di anomalie del sedimento urinario e/o proteinuria. Nel registro italiano delle biopsie renali la nefrite lupica è al quarto posto tra tutte le nefropatie diagnosticate, con una frequenza del 6,7%. Tra le glomerulonefriti secondarie è la forma più frequente (51,6%), seguita dalle vascoliti sistemiche ANCA-positive.

Il *polimorfismo clinico del LES* non permette una correlazione tra gravità delle manifestazioni renali ed extrarenali; pertanto, si possono riscontrare casi con lieve danno renale e notevole interessamento degli altri organi e viceversa.

EZIOPATOGENESI

Il LES è un disordine del sistema immunitario dovuto a diversi fattori: *razziali* (è più colpita la razza nera e quella asiatica), *ormonali* (ormoni estrogeni, per cui è raro nell'età prepuberale),

Tabella 7.16 Segni clinici e di laboratorio, stabiliti dall'"American Rheumatism Association", per la diagnosi di LES

1. Esantema cutaneo al volto	8. Disturbi neurologici (psicosi o crisi convulsive)
2. Esantema discoide	9. Alterazioni ematologiche (anemia emolitica, leucopenia, linfocitopenia, piastrinopenia)
3. Sensibilità alla luce	10. Alterazioni immunologiche (anticorpi anti-dsDNA, positività per antigeni antifosfolipidi)
4. Ulcerazioni orali	11. Presenza di anticorpi antinucleo
5. Artrite	
6. Sierositi (pleurite, pericardite)	
7. Nefrite	

genetici (deficit di alcune componenti del complemento come il C2 e il C4 (*locus* della pentraxina) e **ambientali** (farmaci, EBV, raggi ultravioletti). I fattori genetici sono stati ipotizzati nei casi che si sono manifestati in diversi componenti della stessa famiglia o in gemelli omozigoti. Il **LES neonatale** è stato osservato in neonati provenienti da madri con genotipo HLA-DR3.

Le alterazioni del sistema immunitario, sia nella componente sierica che cellulare, sono molteplici; tuttavia l'anomalia più caratteristica è l'abnorme produzione di diversi autoanticorpi che, combinandosi con i rispettivi antigeni, danno luogo alla formazione di immunocomplessi circolanti che, depositandosi a livello della parete dei vasi, sono responsabili della vascolite. Nel caso della nefrite lupica sono colpiti i capillari glomerulari.

La produzione di **autoanticorpi** contro antigeni (*self*) presenti nei normali costituenti delle cellule (istoni, ribonucleoproteine nucleari e citoplasmatiche, DNA, antigeni di membrana ecc.) è dovuta a un'alterata tolleranza, che normalmente si basa sulla delezione fisiologica dei cloni cellulari autoreattivi B e T (anergia) o sulla loro regolazione in periferia. Questo processo di delezione avviene mediante l'**apoptosi**, che è la morte cellulare programmata. L'apoptosi inizia con l'interazione di molecole presenti sulla superficie cellulare (Fas e Fas legante) ed è controllata dalle proteine Bcl-2. Nei topi affetti da lupus congenito si è osservata un'alterazione dell'apoptosi; ciò spiegherebbe la **persistenza di cloni cellulari autoreattivi** nel LES che, non essendo distrutti, producono autoanticorpi.

Inoltre i cloni cellulari autoreattivi, reagendo con il DNA, che *in vivo* non è scoperto ma associato a proteine (istoni) nei nucleosomi (unità base della cromatina), danno luogo ad **autoanticorpi anti-DNA, anti-istoni e antiribonucleoproteine nucleari e citoplasmatiche**. Altra possibilità è quella del materiale proveniente dall'apoptosi cellulare che, opportunamente modificato dai radicali liberi dell'ossigeno, viene processato dalle cellule che elaborano l'antigene (APC) presentandolo ai cloni cellulari T autoreattivi che producono gli anticorpi. Pertanto l'aumentata apoptosi e ridotta fagocitosi delle cellule apoptotiche, presenti nei soggetti con LES, comportano il loro accumulo e la stimolazione di cellule T e B autoreattive e di plasmacellule autoreattive, con conseguente produzione di una grande quantità di autoanticorpi, in particolar modo anti-ds DNA, che formano immunocomplessi depositati negli organi con attivazione del sistema complementare.

Infine, nel LES i linfociti B e i monociti periferici **producono notevoli quantità di IL-10** che sopprimono l'attività dei linfociti T helper-1 ed esaltano quelle dei T helper-2 con conseguente abnorme produzione di immunoglobuline e autoanticorpi da parte dei linfociti B.

Recentemente sono stati scoperti anche **difetti genetici** dimostranti un'abnorme attività delle proteine di adesione, che favorisce l'iperattività dei linfociti T.

Tutte queste alterazioni, oltre a spiegare l'autoimmunità del LES, dimostrano che diversi fattori sono responsabili della malattia. I raggi UV causano apoptosi e necrosi dei cheratinociti; un'alterata fagocitosi da parte dei macrofagi della cute, come accade nel LES, causa un accumulo del materiale apoptotico che diviene una fonte potenziale e dannosa di autoantigeni per il sistema immunocompetente. Questo spiega come l'esposizione solare possa causare una riacutizzazione del LES.

La possibilità che la nefrite lupica sia l'espressione non solo della deposizione degli **immunocomplessi circolanti** ma anche di quelli formati *in situ* è dimostrata dalla **carica positiva degli istoni** che, legandosi facilmente all'eparansolfato con carica negativa della membrana basale, possono impiantarsi a livello glomerulare e legare gli anticorpi anti-istoni circolanti. Non va, tuttavia, tralasciata anche la possibilità che gli anticorpi possano legarsi agli antigeni costitutivi glomerulari, come la laminina e determinare un'ipercellularità glomerulare con proteinuria.

Il motivo per cui la nefrite lupica si osserva solo in alcuni pazienti è dato dalla presenza di anticorpi anti-dsDNA ad alta avidità che attivano il sistema del complemento; inoltre, sono spesso presenti anticorpi antiC1q.

SINTOMATOLOGIA

Le manifestazioni cliniche del LES sono analoghe in entrambi i sessi, mentre differiscono tra la razza bianca e quella nera.

La malattia, essendo sistemica, interessa diversi organi come cute, articolazioni, sierose (pleura e pericardio), cuore, polmoni, apparato gastroenterico, sangue e sistema nervoso centrale. Pertanto questo ampio coinvolgimento dell'organismo è responsabile del poliedrico quadro sintomatologico.

La malattia esordisce spesso con manifestazioni generali quali *febbre* irregolare, *artrite*, *eritema cutaneo* al volto con il classico aspetto a farfalla (Fig. 7.74A, DVD). Tuttavia in una percentuale non trascurabile di casi (5-20%) la glomerulonefrite può rappresentare la manifestazione clinica iniziale della malattia lupica, che può rimanere isolata per anni prima che si sviluppino altri segni biologici e clinici extrarenali della malattia. Questo modo non comune di presentazione è più frequente nel sesso maschile e nei soggetti con età maggiore di 40 anni. In genere in questi casi il quadro istologico è caratterizzato da una nefropatia membranosa.

Nelle fasi iniziali le manifestazioni cliniche, che possono precedere l'insorgenza della nefrite lupica, sono molteplici e strettamente correlate agli organi colpiti dalla vascolite. Pertanto, oltre alla febbre e alle manifestazioni cutanee e articolari, si possono osservare *pleurite*, *pericardite*, *ascite*, *endocardite*, *emofte*, *linfadenopatie*, *anemia*, *leucopenia*, *piastrinopenia*, *fenomeno di Raynaud*, *subittero sclerale* per alterata funzione epatica e *manifestazioni neurologiche* che vanno dal formicolio e dalle parestesie alla grave sintomatologia dell'encefalite (cefalea, obnubilamento del sensorio, nausea, vomito). Sono stati applicati vari indici di attività clinica (SLEDAI, BILAG, SCAM) per valutare l'evoluzione clinica della malattia e per decidere l'eventuale terapia.

Le manifestazioni cliniche possono essere scatenate anche dall'assunzione di farmaci (idralazina, procainamide, clorpromazina, difenilidantoina (fenitoina), trimetadione, etosuccinamide, carbamazide); in questi casi la sospensione del farmaco determina la scomparsa della sintomatologia. È difficile osservare lesioni renali in queste forme di lupus.

Le manifestazioni cliniche possono essere scatenate anche dall'assunzione di farmaci (idralazina, procainamide); in questi casi la sospensione del farmaco determina la scomparsa della sintomatologia.

La *nefrite lupica* può esordire clinicamente con diverse modalità. Il paziente può presentare anomalie urinarie quali microematuria (80% dei casi) con cilindri eritrocitari o proteinuria asintomatica; tali alterazioni possono essere discontinue. Comunque il sintomo dominante in tutti i pazienti è rappresentato dalla proteinuria (100% dei casi).

Nel 40% dei casi la sindrome di esordio è quella nefrosica (Fig. 7.74B, DVD), ma in altri pazienti (30%) si può osservare una sindrome nefritica, generalmente accompagnata da insufficienza renale di variabile entità. In genere a queste manifestazioni renali si associano le tipiche anomalie sierologiche.

Nel 60-80% dei pazienti con nefrite lupica può essere presente un'alterata funzione tubulare caratterizzata da acidosi tubulare ipercaliemica, aumentata escrezione urinaria di catene leggere e di β_2 -microglobulina. Ciò è causato dalla deposizione di immunocomplessi a livello della membrana basale tubulare e dalla presenza di una nefrite interstiziale.

Un'insufficienza renale acuta può eccezionalmente rappresentare la manifestazione d'esordio della nefrite lupica (1-2%). In tal caso all'oliguria si associano gravi manifestazioni extrarenali. In questi pazienti si possono osservare gravi lesioni renali caratterizzate da trombosi diffusa dei capillari glomerulari. Questo quadro clinico può manifestarsi in occasione di un aborto o di un parto e talvolta può costituire la prima manifestazione clinica di un LES misconosciuto.

Le *indicazioni per effettuare la biopsia renale* sono:

1. la sindrome nefritica con o senza compromissione funzionale;
2. la comparsa di un referto urinario attivo (ematuria, cilindruria e proteinuria superiore a 1 g);
3. sindrome nefrosica;
4. anomalie urinarie isolate con compromissione funzionale.

Alcuni pazienti possono mostrare nell'anamnesi ripetuti episodi trombotici a livello venoso e arterioso, coinvolgimento cerebrale, aborti ripetuti, trombocitopenia e presenza in circolo di anticorpi antifosfolipidi. Questa forma, definita *sindrome da anticorpi antifosfolipidi* o *lupus anti-*

coagulante, può essere sospettata quando si riscontra un tempo prolungato di tromboplastina parziale. In questi casi la biopsia renale può rivelare una glomerulonefrite proliferativa con presenza di trombi nei capillari senza necrosi. È stata riscontrata una significativa correlazione tra la presenza dei trombi e il successivo sviluppo di glomeruli scleroialini.

Il **lupus anticoagulante** è caratterizzato dalla presenza di questi anticorpi diretti contro la proteina trasportatrice β_2 -globulina. Questi anticorpi prolungano il tempo di coagulazione *in vitro*, mentre causano aborti ripetuti, trombosi cerebrali, venose e piastrinopenia. Si possono osservare nel 25-50% dei pazienti con nefrite lupica. In questi casi si può effettuare la biopsia renale perché il tempo di emorragia è normale. La presenza di anticorpi contro altri fattori della coagulazione (VIII, IX, XI, XII) comporta una preparazione alla biopsia con plasma fresco.

DATI DI LABORATORIO

L'alterazione sierologica più importante è rappresentata dagli elevati livelli di anticorpi anti-dsDNA. Questa alterazione biumorale è uno dei criteri dell'ARA per la diagnosi.

La presenza degli **anticorpi antinucleo**, evidenziata con la tecnica dell'immunofluorescenza indiretta, è particolarmente elevata nei pazienti con malattia lupica in fase attiva. Questi anticorpi sono prevalentemente della classe IgG, ma possono essere anche IgM, IgA e IgE. Il quadro dell'immunofluorescenza può essere variabile (nucleare, omogeneo, irregolare, anulare). Tale variabilità è conseguente alla differente specificità degli anticorpi antinucleo. La tecnica per evidenziare gli anticorpi antinucleo è molto sensibile (90%) ma è specifica solo nel 70% dei casi di LES, perché anticorpi antinucleo si possono osservare anche in pazienti con altre malattie immunologiche (artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, sclerodermia, polimiosite, epatite cronica attiva, mononucleosi infettiva, endocardite infettiva, malaria, lebbra lepromatosa) e in soggetti anziani. Pertanto la presenza degli anticorpi antinucleo, evidenziati con la tecnica dell'immunofluorescenza indiretta, deve far propendere per la diagnosi di LES, ma nel contempo questo dato di laboratorio deve associarsi ad altri parametri biumorali e a segni clinici caratteristici. Quando il titolo anticorpale è superiore a 1:320 la diagnosi è più circoscritta al LES, alle connettiviti miste e alle sindromi reumatologiche. Gli anticorpi antinucleo possono non riscontrarsi nella fase attiva della malattia per una serie di possibilità: effetto terapeutico dei farmaci (corticosteroidi e immunosoppressori), differenti substrati nucleari impiegati nella tecnica dell'immunofluorescenza, necessità di dissociare gli immunocomplessi circolanti prima di eseguire la metodica.

La presenza degli **anticorpi contro il DNA nativo** (doppia elica), **anti-dsDNA**, è più specifica per la diagnosi di LES (si osserva nel 40-90% dei pazienti), mentre la presenza di anticorpi contro il DNA denaturato (singola elica), ssDNA (che si osserva nel 70% dei pazienti) è poco indicativa perché questi autoanticorpi si riscontrano in molte malattie immunologiche (sindrome di Sjögren, artrite reumatoide, lupus eritematoso indotto da farmaci, sclerodermia, lupus discoide ed epatite cronica attiva). Gli anticorpi anti-ssDNA e gli anti-dsDNA sono responsabili all'immunofluorescenza della positività degli anticorpi antinucleo e del classico fenomeno delle cellule LE. Pertanto, per potersi orientare verso una diagnosi più specifica di LES è consigliabile ricercare nel sangue dei pazienti gli anticorpi anti-dsDNA con la tecnica di Farr (radioimmunologica) o con la tecnica dell'immunofluorescenza eseguita sul chinetoplasto della *Critidia lucilliae* (un emoflagellato dotato di nucleo che contiene solo dsDNA) (Fig. 7.75). Gli anticorpi più specifici sono quelli della classe IgG che fissano il complemento, perché si è rilevato che i livelli sierici si correlano con la fase di attività della nefrite lupica.

È frequente osservare nel LES **anticorpi contro 4 antigeni ribonucleari** (Sm, nRNP, Ro/SSA, La/SSB); tuttavia questi anticorpi si possono osservare anche in altre malattie immunologiche. Due antigeni (Sm e nRNP) derivano da antigeni nucleari delle cellule timiche di bue. Gli anticorpi anti-Sm sono molto specifici per il LES ma si riscontrano solo nel 25% dei pazienti che hanno mostrato un maggior rischio per la nefrite lupica e l'interessamento cerebrale. Gli anticorpi anti-nRNP si riscontrano nel 30-46% dei pazienti con LES; tuttavia

Figura 7.75 Anticorpi anti-dsDNA evidenziabili con la tecnica dell'immunofluorescenza eseguita sulla *Critidia lucilliae*.



la loro presenza è stata osservata anche in altre malattie immunologiche. La nefrite lupica insorge nel 20% di questi pazienti.

Gli anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB si osservano con minor frequenza nei pazienti con LES (25-30% e 5-15%).

Gli anticorpi anti-Ro/SSA reagiscono con l'RNA citoplasmatico e quelli anti-La/SSB con un antigene nucleare. La presenza combinata di questi due anticorpi si associa a una scarsa frequenza della nefrite lupica, mentre nei pazienti con sola positività per gli anticorpi anti-La/SSB l'incidenza della glomerulonefrite è del 50%.

Nei pazienti con LES si possono osservare **altri anticorpi** che reagiscono contro gli istoni (H1, H2B e H2A), molto comuni nelle forme indotte da farmaci), le cellule endoteliali (responsabili della vascolite), alcuni antigeni di superficie dei linfociti (antigeni della classe I del sistema HLA), il citoplasma dei neutrofili circolanti (presenza di una vascolite necrotizzante) e la frazione C1q del complemento (specie nella fase attiva della nefrite lupica).

In conclusione, gli autoanticorpi più specifici per la diagnosi di lupus sono quelli anti dsDNA, anti-Sm e anti-C1q. Particolarmente i pazienti con autoanticorpi anti-dsDNA e anti-C1q sviluppano una nefrite lupica.

Un altro parametro bioumorale importante è la presenza di elevati livelli sierici di **immunocomplessi circolanti**, che sono più abbondanti nella fase attiva della malattia. Alti valori si possono tuttavia riscontrare anche nelle fasi di quiescenza.

Gli immunocomplessi circolanti attivano il sistema del complemento, pertanto sono presenti **bassi livelli plasmatici di CH50 e sierici di C1q, C4, C2, C3 e C5**; per contro l'elevato catabolismo del C3 è responsabile degli elevati livelli sierici di C3d e C3bi. Nella fase attiva della nefrite lupica si riscontrano alti valori di C4d, C3d e C3bi. Può associarsi anche un ridotto valore di properdina e fattore B; in questi casi l'attivazione della via alternativa avviene attraverso la fase di amplificazione del C3b.

Ridotti livelli sierici di alcune frazioni del complemento, come C4 e C2, possono essere legati anche a deficit congeniti di questi componenti, come è stato osservato in alcune famiglie dove uno o più componenti hanno sviluppato il LES o un'altra malattia immunologica. Ridotti livelli di fattore B si possono riscontrare nella nefrite lupica con sindrome nefrosica.

È presente un **ridotto numero di recettori del C3b** sulla superficie dei globuli rossi dei pazienti con LES e del recettore Fc sulle cellule del sistema reticoloendoteliale. Non è ancora chiaro se il ridotto numero di recettori del C3b sulla superficie delle emazie sia acquisito o congenito, tenuto presente che molte volte i parenti di questi pazienti presentano la stessa alterazione immunologica. Queste alterazioni sono responsabili di una prolungata presenza in circolo degli immunocomplessi.

Altre anomalie sieriche sono la presenza del *fattore reumatoide* e le *crioglobuline* che si osservano particolarmente nelle forme lupiche di glomerulonefrite proliferativa. Le crioglobuline possono contenere DNA e anticorpi anti-DNA.

È frequente il riscontro di *anemia* (test di Coombs positivo), *leucopenia*, *piastrinopenia*, *autoanticorpi*, falsa positività alla VDRL per la presenza di *anticorpi antifosfolipidi* e *fattori pro-teici procoagulanti* responsabili delle trombosi venose (lupus anticoagulante).

Il quadro cellulare immunologico è caratterizzato da *ridotti livelli di linfociti CD4+ e CD8+* per la presenza di anticorpi antilinfociti T; pertanto è facile osservare un basso rapporto CD4+/CD8+. Tuttavia possono essere presenti preferenzialmente anticorpi anti-CD4+ o anti-CD8+; sarà ridotta la funzione helper o suppressor.

Un'accentuata attività procoagulante dei monociti si correla con una maggiore proliferazione endocapillare.

La *proteina C reattiva* si eleva nella *fase di attività della malattia* mentre la *VES* è particolarmente alta *nelle infezioni sovrapposte*. Tuttavia una VES elevata in presenza di una PCR normale in un paziente con LES che ha febbre deve far orientare verso una riacutizzazione della malattia.

L'esame delle urine frequentemente svela *proteinuria* (nei casi con sindrome nefrosica è elevata), *microematuria* (presenza di emazie dismorfiche) e cilindri ialini e il caratteristico aspetto del *sedimento telescopico* (presenza contemporanea di emazie, leucociti, cilindri ematici e granulari). La presenza di prodotti di degradazione della fibrina si può correlare con la gravità della nefropatia lupica.

Il dosaggio frequente della proteinuria delle 24 ore è un valido parametro prognostico e di riferimento per valutare la risposta alla terapia, in particolar modo nella sindrome nefrosica.

I livelli sierici di creatinina possono essere normali o elevati con un comportamento corretto della clearance della creatinina. Questi due parametri non risultano correlati alla gravità delle lesioni renali, bensì alla progressione della malattia.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

Le caratteristiche morfologiche della nefrite lupica sono rappresentate alla *microscopia ottica* da un'*ipercellularità a livello glomerulare*, che può essere segmentaria o globale, focale o diffusa. L'ipercellularità interessa sia le cellule mesangiali sia quelle endoteliali ed epiteliali; inoltre, sono presenti cellule infiammatorie come i monociti e i polimorfonucleati.

La *necrosi fibrinoide* è presente nel flocculo glomerulare. Nel 10% di queste aree di necrosi si possono osservare i *corpi ematossilinici* che sono l'unica lesione patognomonica della nefrite lupica, generalmente in fase attiva. Nei casi con prevalente deposizione di immunocomplessi in sede sottoendoteliale, spesso abbondanti e confluenti, le pareti delle anse capillari sono ispessite e assumono un aspetto rigido che esprime il caratteristico quadro delle *anse a fil di ferro*. I *depositi sottoepiteliali*, a differenza di quelli che si osservano nella glomerulonefrite membranosa idiopatica, sono irregolari per dimensione e distribuzione. I *depositi sottoendoteliali* possono essere abbondanti tanto da occupare il lume capillare formando i cosiddetti *trombi ialini* (in realtà sono pseudotrombi). Nelle forme più gravi si possono osservare i veri trombi di fibrina.

Le *lesioni vascolari intrarenali* sono rappresentate dalla vasculopatia lupica (trombi ialini PAS-positivi di immunoglobuline e complemento nei capillari glomerulari e nelle arteriole, specie nelle forme proliferative); microangiopatia trombotica (trombi di fibrina con occasionali cellule infiammatorie); vascolite con necrosi fibrinoide della parete associata a infiltrato infiammatorio.

La tecnica dell'*immunofluorescenza* rileva depositi granulari nella parete delle anse dei capillari glomerulari, sia in sede epiteliale che endoteliale. I depositi sono costituiti da IgG, IgA, IgM e alcuni componenti del complemento, C3, C1q e C4 (Figg. 7.76-7.78, DVD). Questo aspetto è caratteristico della nefrite lupica.

Alla *microscopia elettronica* i depositi appaiono più granulari e disomogenei "*a carta geografica*" di quelli che si osservano in altre glomerulonefriti. Nel 6% dei casi si possono osservare nei depositi alcune strutture con *aspetto di impronte digitali* (*fingerprints*), che indicano un'origine lupica della nefropatia. Si possono osservare altre strutture come *inclusioni tubuloreticolari* o particelle simil-virali che somigliano a mixovirus.

Tabella 7.17 Classificazione istologica della nefrite lupica della *International Society of Nephrology/Renal Pathology Society* (ISN/RPS), 2003**I. Glomerulonefrite mesangiale minima**

Glomeruli normali al microscopio ottico ma presenza di depositi immuni mesangiali all'immunofluorescenza

II. Glomerulonefrite mesangiale con alterazioni proliferative

Ispessimento mesangiale e/o ipercellularità alla microscopia ottica con depositi mesangiali immuni. Possono essere presenti rari depositi subepiteliali o sottoendoteliali visibili all'immunofluorescenza o al microscopio elettronico ma non all'ottica

III. Glomerulonefrite proliferativa focale e segmentaria

Glomerulonefrite endo- o extracapillare focale, segmentale o globale, attiva o inattiva, che coinvolge <50% di tutti i glomeruli, tipicamente con depositi immuni subendoteliali focali, con o senza alterazioni mesangiali

A. Lesioni attive: glomerulonefrite proliferativa focale

A/C. Lesioni attive e croniche: glomerulonefrite proliferativa focale e sclerosante

C. Lesioni croniche inattive: glomerulonefrite focale sclerosante

IV. Glomerulonefrite proliferativa diffusa

Glomerulonefrite endo- o extracapillare diffusa, segmentale o globale, attiva o inattiva che coinvolge ≥50% dei glomeruli tipicamente con depositi subendoteliali diffusi, con o senza alterazioni mesangiali. Questa classe si divide in glomerulonefrite diffusa segmentale (IV-S) quando ≥50% dei glomeruli coinvolti presentano lesioni segmentali, e glomerulonefrite globale diffusa (IV-G) quando ≥50% dei glomeruli coinvolti presentano lesioni globali. Per segmentale si intende una lesione glomerulare che coinvolge meno della metà della matassa glomerulare. Questa classe include casi con depositi a fil di ferro diffusi ma con minima o assente proliferazione glomerulare

S-A. Lesioni attive: glomerulonefrite proliferativa segmentale

G-A. Lesioni attive: glomerulonefrite proliferativa globale

S-A/C. Lesioni attive e croniche: glomerulonefrite proliferativa e sclerosante segmentale diffusa

G-A/C. Lesioni attive e croniche: glomerulonefrite proliferativa e sclerosante globale diffusa

S-C. Lesioni croniche inattive: glomerulonefrite sclerosante segmentale diffusa

G-C. Lesioni croniche inattive: glomerulonefrite sclerosante globale diffusa

V. Glomerulonefrite membranosa

Depositi immuni subepiteliali globali o segmentali o i loro esiti morfologici visibili alla microscopia ottica, immunofluorescenza, microscopia elettronica, con o senza alterazioni mesangiali

Può essere una glomerulonefrite membranosa pura o associata a lesioni di classe III o IV, in tal caso devono essere diagnosticate entrambe

Può mostrare sclerosi avanzata

VI. Glomerulonefrite sclerosante in fase avanzata

≥90% dei glomeruli con sclerosi globale senza attività residua

Queste strutture sono presenti nel citoplasma delle cellule endoteliali dei glomeruli, dei capillari peritubulari e delle arteriole. Si ammette che esse derivano da materiale cellulare degenerato e non sono patognomoniche del lupus, ma si riscontrano anche in altre condizioni caratterizzate da elevati livelli di IFN-γ (infezione da HIV, trapianto renale) (Figg. 7.79-7.81, DVD).

Al **microscopio ottico** si possono osservare diversi tipi di lesioni istologiche nei pazienti con nefrite lupica e nello stesso soggetto nel corso della malattia. La maggior parte delle lesioni è attribuibile alla deposizione degli immunocomplessi circolanti o alla loro formazione *in situ* in seguito alla combinazione degli anticorpi circolanti con antigeni glomerulari e non glomerulari (istoni) che si sono impiantati nel rene. Per questo polimorfismo di lesioni istologiche, la Società Internazionale di Nefrologia ha adottato una **classificazione delle lesioni renali nel LES che permette l'individuazione di 6 classi** (Tab. 7.17).

Nella **classe I**, definita glomerulonefrite mesangiale minima, tutti i **glomeruli** appaiono **normali** alla microscopia ottica ma all'immunofluorescenza (o sia all'immunofluorescenza che alla microscopia elettronica) si possono osservare depositi immuni a livello mesangiale (Fig. 7.82, DVD).

La **classe II (glomerulonefrite proliferativa mesangiale)** è caratterizzata da ipercellularità mesangiale (3 o più cellule mesangiali per area mesangiale in una sezione di 3 micron di spessore) e da depositi immuni mesangiali. All'immunofluorescenza o alla microscopia elettronica, in qualche caso, si possono osservare rari depositi immuni a livello delle pareti dei capillari. In ogni modo il reperto di depositi subendoteliali alla

microscopia ottica deporrebbe per una diagnosi di classe III o IV in base alla loro estensione e distribuzione. Allo stesso modo, il reperto di lesioni sclerotiche segmentali o globali che sono riferibili a esiti di precedente proliferazione endocapillare, necrosi o semilune, è incompatibile con la classe II e andrebbe inquadrato in una classe III o IV a seconda del numero dei glomeruli sclerosanti (Fig. 7.83, DVD).

La **classe III** è definita come **glomerulonefrite proliferativa focale** che coinvolge meno del 50% dei glomeruli. I glomeruli colpiti mostrano di solito lesioni proliferative endocapillari segmentali o lesioni glomerulari sclerotiche inattive, con o senza necrosi della parete dei capillari e semilune, con depositi subendoteliali (di solito in una distribuzione segmentale). Alterazioni mesangiali focali o diffuse (compresa la proliferazione mesangiale e i depositi immuni mesangiali) possono accompagnare le lesioni glomerulari focali. Una diagnosi combinata specifica di classe III e classe V richiede il coinvolgimento membranoso di almeno il 50% dell'area capillare glomerulare o almeno del 50% dei glomeruli alla microscopia ottica o all'immunofluorescenza. (Fig. 7.84, DVD)

La **classe IV** è definita come **glomerulonefrite proliferativa diffusa** che coinvolge oltre il 50% dei glomeruli. Nei glomeruli affetti, le lesioni possono essere segmentali (le lesioni colpiscono meno del 50% della matassa glomerulare) o globali (lesioni che interessano oltre il 50% della matassa glomerulare). Questa classe si suddivide in 2 gruppi: glomerulonefrite segmentale diffusa (classe IV-S) quando >50% dei glomeruli coinvolti presentano lesioni segmentali, e glomerulonefrite globale diffusa (classe IV-G) quando >50% dei glomeruli presentano lesioni globali. Nella classe IV-S si trova tipicamente proliferazione endocapillare segmentale che invade i lumi capillari con o senza necrosi, e che può essere sovrapposta a lesioni glomerulari sclerosanti con distribuzione analoga. Nella classe IV-G si riscontra proliferazione diffusa e globale endocapillare, extracapillare, mesangiocapillare o anse a "fil di ferro" e qualsiasi lesione attiva. Nella classe IV si possono anche osservare depositi subepiteliali, ma una diagnosi combinata classe IV-V può essere posta solo se i depositi subepiteliali coinvolgono almeno il 50% dell'area capillare glomerulare o almeno del 50% dei glomeruli alla microscopia ottica o all'immunofluorescenza (Figg. 7.85-7.89, DVD).

La **classe V** si definisce come **glomerulonefrite membranosa** con depositi immuni subepiteliali continui granulari, focali o segmentali, e spesso anche con depositi immuni mesangiali. Si può osservare qualsiasi grado di ipercellularità mesangiale. Depositati immuni sparsi possono essere osservati all'immunofluorescenza o alla microscopia elettronica. Se presenti alla microscopia ottica suggeriscono invece una diagnosi combinata classe III-V, o classe IV-V in base alla distribuzione (Figg. 7.90-7.92, DVD).

La **classe VI** rappresenta lo **stadio tardivo della nefrite lupica** e caratterizza quelle biopsie con oltre il 90% di glomerulosclerosi globale.

Nella nefrite lupica si possono osservare altre lesioni istologiche come quelle **interstiziali, vascolari** e la **trombosi glomerulare focale o segmentaria**.

Le **lesioni interstiziali** sono presenti nel 60-70% dei pazienti con nefrite lupica. Esse sono caratterizzate da infiltrati infiammatori (linfomonociti e plasmacellule), danno tubulare (atrofia o necrosi) e fibrosi interstiziale, variamente associati e di diversa entità. All'immunofluorescenza si osservano depositi di IgG e C3 localizzati nelle sedi delle lesioni, particolarmente lungo il decorso delle membrane basali dei tubuli, dei capillari peritubulari e delle arteriole. Alla microscopia elettronica si osservano depositi elettrondensi. Gli infiltrati interstiziali sono particolarmente presenti nelle classi III e IV, meno frequenti nella forma proliferativa mesangiale. La presenza delle lesioni interstiziali, particolarmente degli infiltrati, si correla con la fase di attività della malattia. Sebbene la presenza dei depositi immuni suggerisca che il danno tubulo-interstiziale sia mediato dalla loro presenza, il rilievo di infiltrati linfomonocitari, alcune volte in assenza di depositi, fa pensare che svolga un ruolo importante anche l'immunità cellulare.

Nel 10% dei pazienti con nefrite lupica (classe IV) si possono osservare **lesioni vascolari** simili a quelle che si osservano nell'ipertensione maligna e nella porpora trombotica trombocitopenica.

Le lesioni sono localizzate nelle arteriole e nelle arterie interlobulari; esse sono caratterizzate dalla distruzione dello strato endoteliale e dalla massiccia presenza di depositi di Ig, C3 e fibrina nella tunica intima. Frequentemente si associa l'occlusione del vaso per la protrusione dei depositi nel lume. Caratteristica è l'assenza di una reazione infiammatoria. Si ritiene che tali lesioni siano l'esito della deposizione degli immunocomplessi e del complemento, a cui seguirebbe il fenomeno trombotico. In pochi pazienti si possono osservare in circolo anticorpi contro il citoplasma dei neutrofili.

Nella glomerulonefrite proliferativa diffusa è facile osservare una **trombosi intraglomerulare focale o seg-**

Tabella 7.18 Lesioni che rappresentano indici di attività e cronicità della nefrite lupica (OMS)

Lesioni attive	Lesioni croniche
A. Glomerulari 1. Proliferazione cellulare 2. Rottura parete dei capillari 3. Infiltrazione leucocitaria/carioressi 4. Corpi ematosilicini 5. Semilune cellulari 6. Anse a "fil di ferro" 7. Trombi ialini 8. Trombi di fibrina 9. Depositi segmentari di fibrina	A. Glomerulari 1. Sclerosi mesangiale (segmentaria o globale) 2. Semilune fibrose
B. Vascolari 1. Depositi ialini 2. Necrosi della parete delle arterie	B. Vascolari 1. Sclerosi della parete delle arterie
C. Tubulari 1. Degenerazione tubulare e necrosi	C. Tubulari 1. Atrofia tubulare
D. Interstiziali 1. Infiltrato leucocitario attivo	D. Interstiziali 1. Fibrosi

mentaria, in particolar modo nei pazienti con *sindrome da anticorpi antifosfolipidi* (lupus anticoagulante). In questi casi la trombosi capillare intraglomerulare è la lesione primaria che è responsabile della progressione del danno renale. Essa si associa a proliferazione delle cellule mesangiali che si interpongono tra la membrana basale e le cellule endoteliali, dando il classico aspetto a doppio contorno delle membrane basali dei capillari. Si possono osservare alterazioni microangiopatiche nelle arterie e nelle vene renali con trombosi. Le lesioni vascolari provocano un collasso glomerulare ischemico e sclerosi, con atrofia tubulare e fibrosi interstiziale. All'immunofluorescenza si osservano depositi di fibrinogeno/fibrina. Si possono riscontrare anche depositi di IgG e IgM. La microscopia elettronica mostra materiale lucente nello spazio subendoteliale.

L'*esame istologico della biopsia renale* nella nefrite lupica permette l'identificazione di una *fase attiva o cronica* della malattia (Tab. 7.18).

L'*indice di attività* comprende 13 parametri con punteggio da 0 a 3.

Sono stati applicati punteggi variabili alle lesioni attive da parte di vari Autori allo scopo di orientarsi nella terapia e nella prognosi. Inoltre, in presenza di biopsie ripetute nel tempo l'indice diventa un parametro assoluto per l'evoluzione della malattia. L'*indice di cronicità* è costituito da 5 parametri con punteggio da 0 a 3. I pazienti della classe IV con simultanea presenza di atrofia tubulare, sclerosi glomerulare, proliferazione extracapillare e indice di cronicità superiore a 3 hanno una prognosi severa perché il 70% di essi svilupperà un'uremia terminale in 4 anni.

DIAGNOSI

La diagnosi di lupus eritematoso sistemico è semplice nella gran parte dei casi; tuttavia, in molti pazienti è facile riscontrare una sintomatologia che orienta verso altre patologie autoimmuni come le connettiviti miste, l'artrite reumatoide, la porpora di Schönlein-Henoch o le vascoliti. In questi casi la diagnostica di laboratorio specifica per ciascuna di queste malattie e la *presenza degli anticorpi anti dsDNA*, specifici per il lupus, permettono di orientare la diagnosi. Inoltre la *presenza di bassi livelli di C4 e C1q che sono più ridotti del C3*, depone per l'attivazione della via classica, come si osserva nella nefrite lupica.

Un'indagine di particolare rilievo per seguire l'andamento della nefrite lupica è rappresentata

dall'**esame del sedimento urinario**, che nella fase attiva della malattia è definito telescopico per la contemporanea presenza di emazie, leucociti, cilindri ematici e granulari (vedi sopra). La diagnosi di riacutizzazione della nefrite è effettuata in presenza di:

- a) deterioramento della funzione renale con aumento della creatininemia superiore al 30% dei valori precedenti in due successivi controlli;
- b) raddoppio della proteinuria in un paziente con sindrome nefrosica;
- c) aumento della proteinuria di almeno 2 g in un paziente non nefrosico;
- d) peggioramento del sedimento urinario;
- e) movimento della complementemia e degli altri marker sierologici.

È stato dimostrato che un peggioramento della funzione renale e della sintomatologia sistemica si osserva nell'89% dei pazienti 10 settimane dopo un aumento significativo (>25%) del titolo degli anticorpi anti-dsDNA.

COMPLICANZE

Le **infezioni** (sepsi e meningite piogenica) e l'**insufficienza renale**, se non adeguatamente curate per tempo, possono ridurre notevolmente la sopravvivenza del paziente. Un'altra complicanza molto pericolosa è l'**infarto miocardico**, la cui frequenza è 10 volte maggiore nel paziente con LES rispetto alla popolazione di controllo. L'**aterosclerosi**, che ne è responsabile, è accelerata dall'ipertensione, dalla sindrome nefrosica, dalla dislipidemia, dall'insufficienza renale e dalla terapia corticosteroidica. A questi fattori scatenanti se ne aggiungono altri, quali l'iperaggregabilità piastrinica, la difettosa fibrinolisi e la presenza di anticorpi circolanti antifosfolipidi, che favoriscono le trombosi.

Un'altra complicanza è l'insorgenza di **neoplasie**, legate probabilmente alla prolungata terapia immunosoppressiva.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

I **fattori clinici** che influenzano il decorso clinico della malattia sono rappresentati da: età di insorgenza della malattia (se è maggiore di 55 anni), insorgenza nell'infanzia, razza nera, elevati livelli sierici di creatinina e ipertensione. Dal punto di vista **istologico** estesi depositi sottoendoteliali, infiltrati tubulo-interstiziali e lesioni vascolari influenzano il decorso clinico. L'anuria, la trombocitopenia, l'ipocomplementemia e gli elevati livelli sierici di anticorpi anti dsDNA sono i **dati di laboratorio** che alterano il decorso della malattia.

L'uso della biopsia renale seriata durante il **decorso** della malattia ha dimostrato che è possibile osservare il **passaggio da una forma all'altra**, sia spontaneamente che come probabile risultato del trattamento. Il passaggio da forme lievi a forme gravi è più frequente dell'inverso; pertanto la classe II può trasformarsi in classe III o IV in circa il 15-20% dei casi. Alcuni Autori considerano questo passaggio come l'evoluzione naturale della glomerulonefrite lupica. La classe III si trasforma nella classe IV nel 20-40% dei pazienti. Il passaggio dalla classe V alla III o IV è abbastanza raro (solo nel 7% dei casi). Le classi II e IV evolvono verso la classe V solo nel 2,5% dei casi.

Unico elemento clinico che permette di predire il passaggio da una forma lieve a una più grave è il **peggioramento della funzione renale** che in molti casi si associa a un incremento della proteinuria. Comunque il tipo di nefropatia che si riscontra nella biopsia renale può condizionare molto l'evoluzione della malattia. Pertanto, sulla base dell'esperienza clinica si può dire che la forma mesangiale (classe II) ha generalmente una buona **prognosi** anche a lungo termine. Le classi III e IV si differenziano solo per l'entità dei glomeruli interessati (un numero < o >50% dei glomeruli). La sopravvivenza renale è migliore nella forma III e in particolar modo quanto più bassa è la percentuale dei glomeruli interessati, mentre la classe IV è la forma più grave con prognosi peggiore rispetto alle altre classi. La classe V ha un decorso relativamente indolente e la sopravvivenza renale si aggira intorno all'80-90% dopo 5 anni; scende al 50% dopo 10 anni; tuttavia quando sono presenti le lesioni infiammatorie l'evoluzione è analoga a quella della forma proliferativa diffusa.

Nel 10-20% dei casi è facile osservare alla biopsia renale forme miste che non possono essere collocate in una delle classi note. In questi casi il difficile inquadramento è dovuto al passaggio della nefrite da una classe all'altra. Ciò dimostra che la nefrite lupica non è un'entità clinico-patologica stabile ma dinamica. Pertanto è importante valutare, quando si osserva una biopsia renale, le **lesioni istologiche "attive"** e quelle **"croniche"** della malattia. Gli indici di attività sono particolarmente utili nel decidere il tipo di trattamento terapeutico mentre quelli di cronicità hanno valore prognostico per la sopravvivenza renale.

Recentemente è stato segnalato il valore prognostico delle **lesioni tubulo-interstiziali e vascolari**. Queste lesioni hanno un impatto clinico notevole. Una nefrite interstiziale con o senza depositi immuni extraglomerulari può spiegare i casi di insufficienza renale acuta; inoltre essa, quando è presente, ha un valore prognostico sfavorevole nella glomerulonefrite proliferativa diffusa. L'arterite non infiammatoria e la trombosi capillare, spesso associate a gravi lesioni glomerulari, sono espressione di una pessima evoluzione.

La nefrite lupica proliferativa diffusa si correla nelle sue evoluzioni con i livelli sierici di anticorpi anti-dsDNA, C3, C4, CH50 e immunocomplessi circolanti, mentre nelle altre forme questi parametri bioumorali sono meno accentuati.

Negli ultimi anni, grazie all'uso dei corticosteroidi e dei farmaci immunosoppressori, la sopravvivenza dei pazienti con nefrite lupica è notevolmente migliorata; infatti dal 25-40% di sopravvivenza a 5 anni negli anni Sessanta-Settanta si è passati all'85-95% negli anni Novanta. A tale miglioramento hanno contribuito anche la diagnosi precoce mediante la biopsia renale e la terapia eseguita in modo tempestivo. Le indicazioni a ripetere la biopsia renale sono rappresentate da:

1. forme severe di glomerulonefrite proliferativa o anche membranosa con proliferazione in presenza di acuzie, non controllate dalla terapia con mancata induzione di remissione;
2. improvvisa e inattesa modificazione del quadro clinico renale nelle forme lievi di nefrite lupica;
3. incertezze terapeutiche nel corso del follow-up per valutare la prosecuzione della terapia in base all'indice di attività e di cronicità.

Fattori prognostici sfavorevoli per i pazienti con LES sono la razza nera, il sesso maschile, lo stato socioeconomico scadente e la gravità della nefropatia lupica.

Anche la sopravvivenza renale è decisamente migliorata in questi ultimi tempi grazie alla precocità della biopsia renale e della terapia. Oggi l'80% dei pazienti con nefrite lupica mantiene una funzione renale normale dopo 10 anni dalla diagnosi. I parametri bioumorali, come i livelli sierici di anticorpi anti-dsDNA, immunocomplessi e complemento, sono poco indicativi riguardo al valore predittivo dell'andamento della nefrite; forse più adeguati sono il valore della proteinuria e il sedimento urinario. Infatti è frequente osservare la riacutizzazione della nefropatia in assenza di modificazioni dei parametri bioumorali e di manifestazioni sistemiche della malattia.

Molto controverso è il ruolo prognostico sfavorevole di alcuni fattori quali l'**entità della proteinuria**, il **grado dell'insufficienza renale**, la presenza della **sindrome nefrosica** e dell'**ipertensione arteriosa**. Tuttavia quando questi aspetti clinici sono presenti all'esordio della nefropatia, la prognosi renale è grave.

Un peggioramento della nefrite si può osservare nelle pazienti con LES durante la **gravidanza**; il peggioramento della malattia sistemica si osserva in particolar modo durante il terzo trimestre e nel primo periodo del puerperio, probabilmente perché si liberano antigeni in circolo che sono responsabili della formazione di altri immunocomplessi. Molte gravidanze hanno esito negativo (aborto, morte fetale).

TERAPIA

La terapia del LES varia in rapporto ai sintomi presenti: artriti e sierositi (acido acetilsalicilico, antinfiammatori non steroidei); dermatite (idrossiclorochina, quinacrina, evitare l'esposizione al sole); anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia (corticosteroidi a basse dosi, ciclofosfamide quando c'è resistenza agli steroidi); interessamento polmonare o cardiaco (corticosteroidi a dosi moderate).

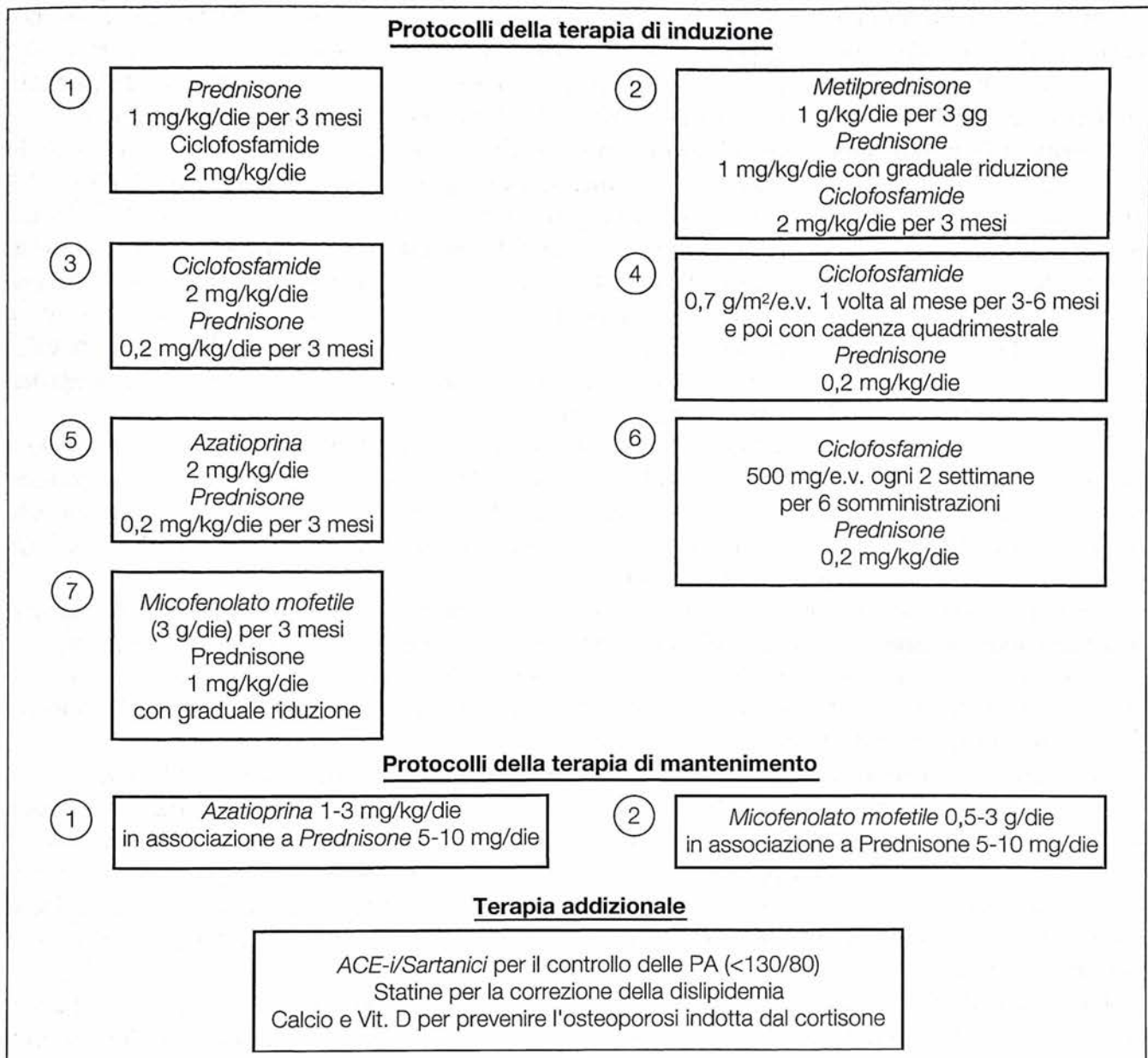


Figura 7.93 Protocolli terapeutici nei pazienti con nefrite lupica (classe III e classe IV) in fase attiva (induzione) e in fase di remissione (mantenimento).

I pazienti con nefrite lupica (**classe II**) non richiedono una terapia specifica tranne che farmaci atti a controllare l'attività extrarenale del LES. Tuttavia è utile controllare anche la nefropatia che potrebbe evolvere verso le classi superiori.

Molto discutibile è la terapia nei casi di **classe III** con lesioni proliferative che sono limitate a pochi glomeruli. Alcuni Autori preferiscono somministrare bassi dosaggi di corticosteroidi e/o immunosoppressori.

Nelle **forme proliferative di classe III** con lesioni glomerulari segmentarie ma diffuse a un numero maggiore di glomeruli e nelle forme di **classe IV**, è consigliabile praticare, nella fase di attività della malattia, la terapia di induzione secondo i diversi protocolli illustrati nella figura 7.93.

Nei pazienti con nefrite lupica di **classe V** non si pratica alcuna terapia se la proteinuria è asintomatica e la funzione renale è stabile; invece nei casi con sindrome nefrosica è consigliabile somministrare i corticosteroidi (prednisone o prednisolone 1 mg/kg/die) in associazione ad azatioprina, oppure micofenolato mofetile, oppure ciclofosfamide.

La **terapia steroidea** si pratica per via orale al dosaggio di 1 mg/kg/die per 1-2 mesi e successivamente si devono ridurre gradualmente le dosi sino a giungere a una dose di mantenimento di 10-

20 mg/die. Altra possibilità è la boloterapia, che consiste nella somministrazione per via endovenosa di metilprednisolone (1 g/die per 3 giorni), seguita dalla somministrazione per via orale (0,5 mg/kg/die). Questo tipo di terapia è in grado di far regredire subito le manifestazioni extrarenali, migliorare gradualmente il quadro renale e ridurre gli effetti collaterali della terapia steroidea.

I **farmaci immunosoppressori** utilizzati sono la ciclofosfamide e l'azatioprina, molte volte in associazione agli steroidi. L'azatioprina (2-3 mg/kg/die) è più tollerata della ciclofosfamide (2-3 mg/kg/die) ed è preferita per i trattamenti prolungati perché ha un rischio oncogeno minore. Alcuni Autori consigliano i boli endovenosi mensili di ciclofosfamide (500-1000 mg/m²) per 6 mesi, seguiti da somministrazioni quadrimestrali; il trattamento dovrebbe durare 2 anni. Si ritiene che questo schema terapeutico sia meno tossico di quello che prevede la ciclofosfamide somministrata per via orale. Recentemente è stato dimostrato che sono efficaci anche boli da 500 mg di ciclofosfamide ogni 2 settimane per un totale di 6 somministrazioni in associazione all'azatioprina. Questo regime terapeutico è più breve e meno tossico.

Sono attualmente in corso trial clinici con altri farmaci come il LJP 394 (Riquent) che modula la produzione di autoanticorpi da parte dei linfociti B e si lega a quelli contro il dsDNA, formando piccoli complessi solubili che sono subito clearati. Il rituximab, che è un anticorpo monoclonale diretto contro il CD20 presente sulla superficie dei linfociti B, è stato utilizzato nei casi di LES non responsivi ad altre terapie nella fase di induzione.

Trial clinici sono attualmente in corso. Altre molecole impiegate sono state l'anti CD40L (riplizumab) con notevoli effetti collaterali (episodi tromboembolici) l'anti CD80 (belatacept, abatacept).

Controverso è l'uso indiscriminato della **plasmaferesi** che è consigliabile nei casi di vasculite sistemica (encefalite, manifestazioni cutanee, fase attiva della nefrite lupica classe IV) in associazione con i corticosteroidi (boli) e gli immunosoppressori.

Nei pazienti con **sindrome da anticorpi antifosfolipidi e complicanze tromboemboliche** è consigliabile l'uso di dicumarolici che devono mantenere l'INR a valori di 3,5 per offrire una buona protezione contro la ricorrenza delle complicanze tromboemboliche senza portare un incremento delle emorragie cerebrali. Nei pazienti con persistenza di anticorpi antifosfolipidi senza complicanze tromboemboliche è utile la terapia con antiaggreganti piastrinici. Nessuna terapia è necessaria in presenza di anticorpi antifosfolipidi transitori. Non occorre effettuare una terapia immunodepressiva per ridurre i livelli di anticorpi.

La **terapia di mantenimento** si instaura quando il paziente ha risposto alla terapia di attacco, che ha una durata di 3 mesi o meno. Si possono utilizzare i corticosteroidi, come il prednisone alla dose di 5-15 mg/die, o la ciclosporina alla dose di 3-4 mg/kg/die per 3 mesi con successiva riduzione graduale. Sebbene vi possano essere recidive dopo 20 anni di remissione della malattia, è possibile sospendere la terapia dopo 5 anni di remissione.

La terapia addizionale consiste nel controllo dei valori pressori (<130/80 mmHg) con la somministrazione di ACE-inibitori o sartanici, nella correzione della dislipidemia mediante l'uso delle statine e nelle misure di prevenzione dell'osteoporosi causata dall'uso prolungato dei corticosteroidi con la somministrazione di vit. D e calcio e bifosfonati quando è necessario.

La terapia con i farmaci attualmente a disposizione ha decisamente migliorato la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con lupus nel corso di questi ultimi 50 anni, che è passata dal 49 al 92%, di quelli con nefrite lupica (dal 44 all'82%) e di quelli con nefrite di classe IV (dal 17 al 82%). La risposta alla terapia è positiva quando più precoce è il trattamento. In una casistica di pazienti con lupus seguiti per un periodo medio di 15 anni (con un ambito di variabilità da 10 a 32 anni) la mortalità è stata del 35%, con le seguenti cause: infezioni, insufficienza renale cronica terminale, fase attiva della malattia con interessamento di altri organi.

I pazienti che arrivano all'uremia terminale possono beneficiare del **trattamento emodialitico periodico** e di **bassi dosaggi di corticosteroidi** per controllare le manifestazioni extrarenali. È stato dimostrato che la sopravvivenza dei pazienti con LES in trattamento dialitico è analoga a quella di altri uremici cronici. I pazienti con LES possono beneficiare del trapianto renale e la ricorrenza della nefrite sul rene trapiantato non è frequente.

GLOMERULONEFRITE LUPICA

Definizione

Vascolite renale con interessamento più o meno grave che si osserva nei pazienti affetti da LES.

Eziopatogenesi

Frequenza: 35-75% dei casi di LES.

Rapporto donna/uomo: 9:1.

Fattori ambientali (farmaci, virus, raggi ultravioletti).

Fattori ormonali (ormoni femminili).

Fattori razziali (neri).

Fattori genetici (deficit di C2 e C4).

Persistenza di cloni cellulari autoreattivi per deficiente apoptosi.

Presenza di autoanticorpi (anti-dsDNA, anti-istoni, antiribonucleoproteine nucleari e citoplasmatiche), immunocomplessi circolanti.

Eccessiva funzione dei linfociti T helper-2.

Ridotta presenza dei recettori C3b e Fc.

Ridotta solubilizzazione degli immunocomplessi circolanti.

Deposito di immunocomplessi circolanti e formati *in situ* (carica positiva degli istoni).

Sintomatologia

Manifestazioni generali: febbre, artrite, eritema cutaneo.

Sindrome nefritica; sindrome nefrosica; insufficienza renale acuta; anomalie urinarie; episodi trombotici.

Dati di laboratorio

Elevati livelli sierici di anticorpi anti-dsDNA.

Anticorpi antinucleo (IgG).

Elevati livelli di immunocomplessi circolanti.

Bassi livelli sierici di C3, C4 e C2.

Ridotto numero di recettori C3b.

Anemia, leucopenia, piastrinopenia.

PCR elevata nella fase attiva.

Proteinuria.

Microematuria.

Creatininemia normale o elevata.

Biopsia renale

MO:

- Classe I: glomerulonefrite mesangiale minima.
- Classe II: glomerulonefrite mesangiale con alterazioni proliferative.
- Classe III: glomerulonefrite proliferativa focale e segmentaria.
- Classe IV: glomerulonefrite proliferativa diffusa.
- Classe V: glomerulonefrite membranosa.
- Classe VI: glomerulonefrite sclerosante in fase avanzata.

IMF: depositi granulari sottoepiteliali, sottoendoteliali e mesangiali di IgG, IgA, IgM, C3, C1q e C4.

ME: depositi elettrondensi con distribuzione a "carta geografica"; depositi con aspetto di impronte digitali (*fingerprints*).

Fase attiva: ipercellularità glomerulare; necrosi fibrinoide; semilune cellulari; corpi ematossilici; trombi ialini; vascolite; infiltrati interstiziali; edema.

Fase cronica: atrofia tubulare; fibrosi interstiziale; sclerosi glomerulare; semilune fibrose; aderenze glomerulo-capsulari; arteriosclerosi.

Decorso clinico

Classe II → classe III o IV.

Classe III → classe IV.

Peggioramento della funzione renale (FGR).

Fattori prognostici: lesioni tubulo-interstiziali, lesioni vascolari.

(segue)

(continua)

Prognosi

Sfavorevole: lesioni tubulo-interstiziali; lesioni vascolari; proteinuria elevata; sindrome nefrosica; ipertensione arteriosa; insufficienza renale; gravidanza.

Terapia

Metilprednisolone 1 g/die per 3 giorni (boli); 0,5 mg/kg/die.

Prednisolone 1 mg/kg/die per 2 mesi.

Azatioprina 2-3 mg/kg/die.

Ciclofosfamide 2-3 mg/kg/die.

Ciclofosfamide (500-1000 mg) (1 bolo/mese per 6 mesi); segue un bolo ogni 4 mesi per 2 anni.

Micofenolato monofenile (1-3 g/die).

Porpora di Schönlein-Henoch

DEFINIZIONE

La porpora di Schönlein-Henoch è una *vascolite sistemica che interessa i piccoli vasi della cute, l'intestino, le piccole articolazioni e i reni*.

EPIDEMIOLOGIA

Questa malattia sistemica è più frequente nell'*età pediatrica* tra i 2 e 10 anni (14 casi ogni anno su 100000 bambini) con un'età mediana di esordio intorno ai 4 anni. È la vascolite più frequente nel bambino. La glomerulonefrite compare più frequentemente nella prima e seconda decade di vita. In un'ampia casistica italiana il picco di prevalenza della nefrite si è collocato nella seconda decade di età.

La prevalenza dell'interessamento renale in corso di porpora di Schönlein-Henoch nei *bambini* varia dal 20% al 54% (mediamente 33%), mentre negli *adulti*, in cui la malattia è molto meno frequente, l'interessamento renale risulta più elevato (mediamente 63%). Ampie casistiche retrospettive di pazienti non selezionati per l'età hanno confermato che nell'adulto il coinvolgimento renale è più frequente. Tuttavia le analisi dei dati del registro italiano delle biopsie renali riportano una frequenza della glomerulonefrite in corso di porpora di Schönlein-Henoch più elevata nei bambini (11,6%) rispetto agli adulti (3,6%). Questa casistica, però, riguarda i casi clinici più severi che sono stati sottoposti alla biopsia renale.

Il sesso maschile è più frequentemente colpito dalla malattia con un rapporto M/F di 1:3 negli adulti e di 1:2,5 nei bambini.

EZIOPATOGENESI

La maggiore incidenza della malattia è nel periodo invernale, probabilmente per l'esposizione al freddo e per l'elevata ricorrenza dei processi infettivi delle alte vie respiratorie. I fattori responsabili sono elencati nella tabella 7.19, che riporta un gran numero di infezioni e di farmaci. Tuttavia sono da tenere in considerazione anche gli antigeni alimentari (gliadina, cioccolato e coloranti), le punture di insetti e le vaccinazioni.

La malattia è considerata come l'espressione di uno stato infiammatorio indotto dalla deposizione di *immunocomplessi circolanti o formati in situ*. Tuttavia non sempre la loro presenza è correlata alla fase di attività della malattia e nessun modello sperimentale da immunocomplessi riproduce fedelmente la vascolite della porpora di Schönlein-Henoch.

È stata segnalata un'*incrementata produzione di IgA polimere* nel sistema mucosale con iperattività dei linfociti T e B in risposta a stimoli antigenici *in vitro*. Tuttavia nessun antigene è stato identificato negli

Tabella 7.19 Potenziali antigeni implicati nella patogenesi della porpora di Schönlein-Henoch**Infezioni**

- Alte vie respiratorie, morbillo, varicella, parvovirus B19, micoplasmi, virus coxsackie, toxacara, amebiasi, *Salmonella hirschfeldii*, *Clostridium difficile*, *Morganella morganii*, streptococco, mumps, tubercolosi, *Legionella longbeachae*, *Helicobacter pilori*, adenovirus

Farmaci

- Vancomicina, ranitidina, streptochinasi, cefuroxime, diclofenac, enalapril, captopril

Miscellanea

- Antigeni alimentari, vaccinazioni, punture di insetti, esposizione al freddo, granulomatosi cronica autosomica recessiva, sindrome mielodisplastica, leucemie e linfomi, cancro della mammella, cancro del polmone

immunocomplessi circolanti dei pazienti e nei depositi mesangiali di IgA presenti a livello renale. Invece è stato evidenziato un alterato legame delle IgA1 con i recettori epatici asialoglicoproteici. Si ritiene che ciò sia dovuto a una **ridotta presenza di galattosio nella regione cerniera della IgA1** conseguente a un difetto della β 1-3-galattosiltransferasi nei linfociti B. Ciò comporta un'alterata interazione delle IgA1 con la matrice mesangiale e un'attivazione del sistema del complemento mediante la via alternativa; pertanto si avrebbe la deposizione delle IgA1 a livello mesangiale e lo stato di flogosi causato dall'attivazione del complemento. Infatti sono stati osservati a livello renale depositi glomerulari di C3 e properdina in associazione alle IgA. In aggiunta, vi sarebbe la partecipazione attiva di citochine (IL-1, IL-6, TNF), fattori di crescita (PDGF, TGF), radicali liberi dell'ossigeno, prostanoidei e leucotrieni.

La frequente presenza in più componenti di una famiglia della porpora di Schönlein-Henoch e della glomerulonefrite di Berger fa orientare verso una comune eziopatogenesi con differente espressione fenotipica. Pertanto si avanza l'ipotesi di un coinvolgimento di più geni in diversa combinazione nelle due malattie.

SINTOMATOLOGIA

Il quadro clinico è caratterizzato da **manifestazioni cutanee, artralgie, dolori addominali e sintomi renali**, ma in molti casi la sintomatologia può essere sfumata, ovvero rappresentata solo da petecchie e dolori articolari, in particolar modo negli adulti. Invece la sintomatologia extrarenale è completa ed è più frequente nei bambini.

Le **manifestazioni cutanee** più frequenti sono rappresentate da un'orticaria iniziale che evolve in macule purpuriche (Fig. 7.94, DVD) che non scompaiono con la digitopressione; successivamente si possono osservare bolle e desquamazioni. Esse sono localizzate sulla superficie estensoria degli arti inferiori in modo simmetrico e qualche volta all'addome; altre volte possono estendersi su tutta la superficie corporea.

Queste lesioni cutanee sono causate da una vasculite leucocitoclastica. Le manifestazioni cutanee possono accompagnarsi a febbre, malessere generale, edema agli arti inferiori e al volto; precedono spesso i sintomi renali. Le recidive della porpora sono molto frequenti sia nei bambini sia negli adulti.

I **dolori addominali** compaiono nel 50-70% dei pazienti; essi si manifestano sotto forma di coliche addominali con nausea, vomito e spesso melena. La sintomatologia addominale è causata dalla localizzazione della vasculite a livello intestinale. Manifestazioni rare sono rappresentate dall'ischemia e dall'infarto di un tratto di intestino, con necrosi e perforazioni. Si può associare anche una pancreatite. L'ecografia e la TC addome possono fornire un valido contributo diagnostico per un eventuale approccio terapeutico chirurgico.

La vasculite a livello articolare causa **artralgie** agli arti superiori (polso) e inferiori, (ginocchia e caviglie); questa sintomatologia è presente nel 60% dei casi; qualche volta si osservano manifestazioni cutanee sulle aree articolari interessate.

Una localizzazione della vascolite a livello delle alte e delle basse vie respiratorie può causare epistassi o emoftoe.

La **sintomatologia renale** varia molto e oscilla dalle lievi e transitorie anomalie urinarie (microematuria e/o proteinuria), che possono passare inosservate, alla classica nefropatia con macroematuria che spesso compare contemporaneamente alla porpora o dopo qualche settimana. Nel 20% dei pazienti si può osservare una sindrome nefrosica pura. In una piccola percentuale di casi la sintomatologia renale può evolvere verso l'insufficienza renale cronica. Comunque la nefropatia si presenta in modo analogo sia nel bambino sia nell'adulto, mentre l'evoluzione verso l'insufficienza renale cronica è più frequente nell'età adulta.

DATI DI LABORATORIO

I **livelli sierici di IgA** sono spesso **elevati**. I valori del CH50 e della properdina possono essere ridotti in un terzo dei casi. Sono presenti elevati livelli sierici di **immunocomplessi IgA e IgG**; si possono trovare in alcuni casi fattore reumatoide IgA, crioglobuline e IgA ANCA. Sono stati anche descritti elevati livelli di anticorpi anti- α -galattosio.

La biopsia della cute rileva un interessamento dei capillari dermici e della lamina propria rispetto a quelli più profondi. Depositi di IgA e spesso di C3 sono presenti nelle papille dermiche, non solo in corrispondenza delle lesioni purpuriche ma anche nelle zone di cute sana. Nel 20% dei casi possono essere presenti anche depositi di IgG e IgM.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

La nefropatia nella porpora di Schönlein-Henoch può presentare al **microscopio ottico** un'ampia gamma di quadri istologici che si differenziano sulla base dell'estensione e della gravità delle lesioni glomerulari. La classificazione del Gruppo Internazionale delle malattie renali del bambino, oggi adottata, individua i seguenti **6 gradi istologici**.

- **Grado I.** Glomerulite a lesioni minime che si riscontra raramente perché, essendo la sintomatologia renale modesta (microematuria e/o proteinuria), difficilmente il paziente è sottoposto ad agobiopsia renale.
- **Grado II.** Glomerulite con sola proliferazione mesangiale più o meno diffusa; assenza di semilune.
- **Grado III.** Glomerulite con proliferazione o sclerosi mesangiale focale o diffusa; le semilune sono presenti in una quantità inferiore al 50% (Fig. 7.95, DVD).
- **Grado IV.** Glomerulite con lesioni analoghe al grado precedente ma con una percentuale di semilune $\geq 50\%$ e $\leq 75\%$ dei glomeruli.
- **Grado V.** Glomerulite con una percentuale di semilune $> 75\%$ dei glomeruli: molte hanno un aspetto circonfferenziale. Questa forma è la più grave e si associa a insufficienza renale.
- **Grado VI.** Glomerulite membranoproliferativa che è simile a quella idiopatica. Nella forma più avanzata è facile osservare essudazione, necrosi fibrinoide e infiltrati tubulo-interstiziali che esprimono una prognosi grave.

L'**immunofluorescenza** mostra il quadro classico dei depositi granulari mesangiali di IgA, IgG, IgM in alcuni casi, C3 e fibrinogeno-fibrina.

I depositi di IgA sono presenti nel 100% dei pazienti e possono presentare una localizzazione mesangiale e parietale, in alcuni casi solo mesangiale (Fig. 7.96, DVD). I depositi parietali sono spesso in sede sottoendoteliale; si associano in genere alle forme istologiche più severe con notevole proliferazione endocapillare e/o formazione di *crescents*.

La **microscopia elettronica** mostra lesioni ultrastrutturali sull'area mesangiale (espansione della matrice mesangiale, proliferazione delle cellule mesangiali, depositi mesangiali elettrondensi), mentre quelle parietali sono più frequenti nelle forme gravi della nefropatia. I depositi parietali si associano spesso a irregolarità del profilo della membrana basale glomerulare sia sul versante epiteliale che endoteliale. Tali irregolarità sono dovute alla presenza di depositi elettrondensi nel contesto della membrana basale (lamina rara interna e/o esterna). Possono essere presenti anche slaminamenti e assottigliamenti della membrana basale.

DIAGNOSI

La malattia è diagnosticata sulla base del quadro sintomatologico caratterizzato da **porpora agli arti inferiori, poliartralgie, dolori addominali e micro- o macroematuria**. Non sempre tutta la sintomatologia è presente all'esordio della malattia. L'altro aspetto importante per la diagnosi è la presenza di depositi mesangiali di IgA a livello glomerulare e di IgA nel derma.

COMPLICANZE

Le complicanze **extrarenali** sono particolarmente localizzate nell'apparato gastroenterico perché nel 5% dei pazienti si può osservare invaginazione delle anse. Si possono osservare perforazioni intestinali, fistole, emorragie, addome acuto.

Altre **rare complicanze** sono rappresentate da stenosi esofagee, pancreatite emorragica, enteropatia proteino-disperdente, emorragie polmonari e pleuriche, trombocitosi, complicanze neurologiche come emorragia cerebrale, scosse tonico-cloniche, vascolite cerebrale. Si possono osservare anche complicanze a carico dell'apparato urogenitale come dolore testicolare, ecchimosi scrotale, emorragie renali, cistiti emorragiche.

La **complicanza renale** è rappresentata dall'insufficienza renale cronica nel 15% dei casi, in particolar modo negli adulti. Il 16% dei pazienti adulti e il 7% dei bambini sottoposti a biopsia renale vanno incontro a uremia terminale e necessita del trattamento dialitico.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

La durata media della malattia è di 1 anno e in genere il **decorso clinico** della porpora di Schönlein-Henoch è benigno, anche se in alcuni casi persistono per anni gli episodi ricorrenti di porpora, artralgie, dolori addominali e le manifestazioni renali più o meno accentuate. Più della metà dei pazienti va incontro a remissione completa e un altro 30% presenta solo anomalie urinarie lievi o moderate. L'insufficienza renale cronica si sviluppa in circa il 15% dei pazienti, oltre tre quarti dei quali viene sottoposto al trattamento dialitico.

La **prognosi** è strettamente correlata all'età, alla sintomatologia e all'entità della lesione renale. I primi due gradi della nefropatia difficilmente evolvono verso l'insufficienza renale cronica, mentre i successivi gradi, con l'incremento del numero delle semilune, sono a prognosi più grave perché evolvono verso l'uremia terminale.

La malattia nel bambino è lieve, di breve durata con scarso interessamento gastrointestinale e renale; pertanto la prognosi è buona nel 94% dei bambini. Nei casi in cui vi è un notevole coinvolgimento renale è necessario praticare la biopsia. Negli adulti la prognosi è buona nell'89% dei casi.

La sintomatologia iniziale influisce molto sulla prognosi. Infatti la presenza della sola microematuria comporta la pronta risoluzione del danno renale. Invece una proteinuria severa o il quadro di una sindrome nefritica con persistente insufficienza renale depone per una prognosi sfavorevole. L'esordio con macroematuria e insufficienza renale indica la presenza di semilune a livello glomerulare.

Importante ai fini della prognosi è il referto della biopsia renale nei casi con persistente insufficienza renale.

Fattori di rischio sono anche la presenza della proteinuria (specie se severa) e l'ipertensione arteriosa. Pertanto i pazienti che hanno un esordio nefritico o nefrosico necessitano di un accurato monitoraggio ambulatoriale negli anni successivi, in particolar modo per le giovani donne quando iniziano una gravidanza.

TERAPIA

Nei pazienti con sindrome nefrosica o nefritica all'esordio l'uso di un breve ciclo di boli di metilprednisolone, seguito da prednisolone per os per 4-6 mesi, ha determinato una remissione completa.

L'**approccio terapeutico** attuale nei pazienti che presentano un'insufficienza renale progressiva all'esordio della malattia è l'**uso dei boli di steroidi associati alla ciclofosfamide** quando la risposta iniziale è negativa. Gli steroidi migliorano notevolmente la sintomatologia extrarenale con

scomparsa dei dolori addominali, delle artralgie e della porpora. Nei pazienti con forme gravi di proliferazione extracellulare sono stati impiegati i boli di steroidi con risultati buoni solo in alcuni casi; pertanto la terapia deve essere riservata solo ai casi con grado intermedio di lesioni renali. Nel paziente portatore di trapianto di rene la nefropatia può recidivare in occasione di un episodio di porpora. Le manifestazioni extrarenali, come le lesioni cutanee, i dolori addominali e articolari della malattia, possono beneficiare della terapia corticosteroidea orale. Le complicanze gastrointestinali gravi necessitano dell'intervento chirurgico.

Le curve di sopravvivenza in bambini e adulti sono sovrapponibili a un'evoluzione sfavorevole per la funzionalità renale nel 25% dei casi a 10 anni dall'esordio della malattia.

PORPORA DI SCHÖNLEIN-HENOCH

Definizione

Sindrome caratterizzata da febbre, artralgie, dolori addominali, porpora e nefropatia.

Eziologia

Infezioni delle vie respiratorie; punture di insetti; vaccinazioni; antigeni alimentari (cioccolato, coloranti); assunzione di alcuni farmaci quali acido acetilsalicilico, antinfiammatori non steroidei, antibiotici, sulfamidici.

Patogenesi

Aumento dei linfociti T α -helper; aumentata produzione di IgA; immunocomplessi IgA-IgG.

Ridotta funzione dei recettori Fc; ridotta rimozione degli IC IgG-IgA.

Sintomatologia

Manifestazioni cutanee (macule purpuriche); dolori addominali (nausea, vomito, melena); artralgie; sintomi renali; microematuria, proteinuria, macroematuria; sindrome nefrosica; insufficienza renale acuta; insufficienza renale cronica.

Dati di laboratorio

Elevati livelli sierici di IgA; elevati livelli sierici di IC; fattore reumatoide IgA.

Biopsia renale

MO:

- Grado I: glomerulite a lesioni minime.
- Grado II: glomerulite proliferativa mesangiale.
- Grado III: glomerulite con sclerosi mesangiale e semilune (<50%).
- Grado IV: glomerulite con semilune (50-75%).
- Grado V: glomerulite con semilune (>75%).
- Grado VI: glomerulite membrano-proliferativa.

IMF: depositi mesangiali di IgA, IgG, IgM, C3.

ME: espansione della matrice mesangiale; proliferazione delle cellule mesangiali; depositi mesangiali elettron-densi.

Decorso clinico

Episodi ricorrenti di porpora, artralgie e dolori addominali; remissione completa 55%; anomalie urinarie 30%; insufficienza renale cronica 15%.

Prognosi

Gradi I e II: nessuna evoluzione. Gradi III e IV: evoluzione in insufficienza renale cronica.

Controllo ambulatoriale prolungato negli anni, in particolar modo nelle donne che presentano una gravidanza.

Terapia

Boli di metilprednisolone 1 g per 3 giorni; prednisone 1 mg/kg/die; citostatici (ciclofosfamide o azatioprina).

Sindrome di Goodpasture

DEFINIZIONE

La sindrome di Goodpasture è caratterizzata da una triade sintomatologica:

- a) *glomerulonefrite di tipo rapidamente progressivo*;
- b) *emorragie polmonari*;
- c) presenza di *anticorpi circolanti antimembrana basale glomerulare* (anti-MBG).

Tuttavia si deve sottolineare che le emorragie polmonari e un deterioramento rapidamente progressivo della funzione renale si possono osservare in altre glomerulonefriti, come le forme primitive extracapillari, il LES, le vascoliti, le crioglobulinemie e altre malattie sistemiche. Ciò ha indotto molti Autori a parlare di sindrome di Goodpasture solo quando sono presenti gli anticorpi anti-MBG.

EPIDEMIOLOGIA

Il termine di sindrome di Goodpasture deriva da un caso clinico, descritto nel 1919 da Ernest Goodpasture, che era caratterizzato da emorragie polmonari in corso di infezione influenzale e una glomerulonefrite acuta rapidamente progressiva con presenza di semilune all'esame autoptico dei reni. La sindrome di Goodpasture è poco frequente; essa ha un'**incidenza** di circa 0,1 casi per milione di popolazione (Registro Italiano delle Biopsie Renali). Si osserva nell'1% delle biopsie renali praticate in pazienti con glomerulonefriti secondarie. La distribuzione del sesso è indifferente anche se vi è una lieve prevalenza di quello maschile. Colpisce in tutte le età della vita, ma presenta una distribuzione bimodale con un primo picco all'età di 30 anni e un secondo all'età di 60 anni. In questo secondo periodo della vita è più colpito il sesso femminile. La malattia è più frequente nella razza bianca e in quella dei Maoris in Nuova Zelanda. L'incidenza della malattia è maggiore nella primavera e all'inizio dell'estate. Fattore genetico predisponente è l'aplotipo HLA-DR W2, particolarmente quello associato con HLA-B7. È stata riscontrata un'associazione tra malattia e geni del DRB1(DRB1*15, DRB1*04).

EZIOPATOGENESI

La sindrome di Goodpasture è caratterizzata dalla presenza in circolo di *anticorpi anti-MBG* che si depositano a livello delle membrane basali dei glomeruli e dei polmoni. Essi, interagendo con il relativo antigene, che è una glicoproteina presente nella struttura delle membrane basali, attivano i sistemi del complemento e della coagulazione. L'attivazione del complemento comporta l'arrivo dei polimorfonucleati per mezzo del C5a e dei leucociti e monociti; il coinvolgimento della coagulazione causa la formazione delle semilune. In una prima fase la fibrina e i monociti attraversano il foglio viscerale rotto della capsula di Bowman e si depositano nello spazio libero. Successivamente l'interleuchina-1, prodotta dai monociti, attrae i fibroblasti dall'interstizio renale e si ha l'organizzazione delle semilune.

I **fattori responsabili** della produzione di anticorpi anti-MBG non sono ancora noti, tuttavia si ipotizza che l'esposizione ad **agenti tossici**, come il fumo di sigarette, l'inalazione di idrocarburi, l'uso di droghe, come la cocaina, o alcune infezioni virali possano danneggiare gli alveoli polmonari e causare la liberazione di autoantigeni che stimolano la produzione di autoanticorpi anti-MBG.

L'**antigene** coinvolto nella formazione degli autoanticorpi è una glicoproteina del collagene di tipo IV, resistente alla digestione con la collagenasi, che è localizzata principalmente nella parte interna della lamina densa. Essa è rappresentata dalla parte terminale (NC1) di una subunità della catena α del collagene di tipo IV (α 3). Quando l'antigene è denaturato e dissociato nei suoi dimeri e monomeri, la reattività dell'anticorpo all'antigene aumenta 10-15 volte. Tuttavia, in alcuni pazienti con sindrome di Goodpasture sono stati riscontrati anticorpi contro altre catene (α 2, α 4) del collagene di tipo IV.

La **presenza degli anticorpi anti-MBG** può essere evidenziata con diverse modalità quali:

- a) la tecnica dell'immunofluorescenza che dimostra a livello glomerulare depositi lineari di IgG lungo il decorso della membrana basale;
- b) il dosaggio degli anticorpi con metodiche radioimmunologiche o immunoenzimatiche (ELISA);
- c) l'eluizione degli anticorpi dal tessuto renale o polmonare quando è disponibile in quantità ottimale.

Gli anticorpi anti-MBG sono di tipo IgG, solo in qualche raro caso sono stati evidenziati anticorpi di tipo IgA o IgM. Gli anticorpi sono prodotti da cloni linfocitari T autoreattivi CD4 positivi specifici per l' $\alpha 3$ (IV) NC1 che persistono in alcuni individui e si attivano in alcune condizioni genetiche (HLA-DR15 e DR4-alleli) e ambientali (fumo, sostanze tossiche).

SINTOMATOLOGIA

Nel 50% dei casi il primo sintomo che compare è rappresentato da un'**emoftoe** di variabile entità (da uno sputo striato di sangue sino a un espettorato francamente ematico con inondazione di sangue intralveolare). La sintomatologia polmonare può precedere quella renale o comparire contemporaneamente. L'intervallo di tempo tra la comparsa della sintomatologia polmonare e quella renale può variare da qualche settimana a molti anni.

L'emoftoe può essere preceduta da febbre, tosse stizzosa, dispnea, cianosi labiale e rantoli alle basi del torace. Nel 10-30% dei pazienti un'infezione delle alte vie respiratorie può precedere l'episodio di emoftoe. In alcuni casi viene accertata una recente esposizione al fumo di sigarette, agli idrocarburi, alla cocaina (per inalazione) o ai prodotti usati per la permanente dei capelli.

La **sintomatologia renale** è variabile; in alcuni pazienti si osserva microematuria e funzione renale normale per molti anni che tuttavia può peggiorare rapidamente nel corso di una riacutizzazione della malattia (episodio di emoftoe). In altri casi, in cui il danno renale è esteso, si può osservare un episodio di macroematuria con successiva contrazione della diuresi (oliguria seguita da anuria) e incremento della creatininemia. La progressione del danno renale è così rapida da richiedere l'uso dell'emodialisi (glomerulonefrite rapidamente progressiva).

Il paziente presenta un pallore della cute e delle mucose che è in rapporto al grado di emoftoe e di insufficienza renale. Nel 10-20% dei casi è presente un'ipertensione arteriosa.

DATI DI LABORATORIO

I parametri bioumorali immunologici, come i livelli sierici di anticorpi antinucleo, immunocomplessi circolanti, complemento, fattore reumatoide e crioglobuline, sono nell'ambito della norma.

Il dato più importante e caratteristico è rappresentato dagli elevati livelli sierici di **anticorpi anti-MBG** che sono presenti nel 90% dei pazienti all'inizio della malattia. Essi non risultano correlati con la gravità del danno polmonare e renale, tuttavia sono un ottimo parametro per monitorare il decorso clinico della malattia. Infatti la risposta alla terapia è caratterizzata da una riduzione dei valori degli anticorpi anti-MBG circolanti. Le tecniche RIA ed ELISA sono le più specifiche perché presentano meno del 5% di casi falsi negativi. Si possono avere casi falsi positivi in presenza di anticorpi diretti contro altri costituenti del collagene di tipo IV.

Sono presenti **anemia macrocitica ipocromica** e iposideremia per le perdite ematiche a livello polmonare. Caratteristica è la presenza di macrofagi con granuli di emosiderina nell'espettorato dei pazienti. Le emorragie polmonari sono localizzate prevalentemente a livello ilare e basale, come si può osservare all'**esame radiografico del torace**. Recentemente è stata proposta la metodica dell'inalazione di monossido di carbonio radiomarcato, che ha affinità per l'emoglobina, per valutare l'estensione delle aree interessate dall'emoftoe. Questo esame è molto valido per valutare la progressione del danno polmonare nella sindrome di Goodpasture.

Il danno renale si manifesta con **micro- o macroematuria e/o proteinuria** che solo raramente può essere elevata tanto da causare una sindrome nefrosica. La **creatininemia** è **elevata** e può progredire in breve tempo sino a raggiungere valori così alti da consigliare il trattamento emodialitico.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

Nelle forme lievi, caratterizzate da sole anomalie urinarie e funzione renale normale, la *microscopia ottica* dimostra un'ipercellularità glomerulare focale e segmentaria con alcuni aspetti di necrosi segmentaria del flocculo glomerulare e qualche semiluna (Figg. 7.97-7.101, DVD). Queste lesioni persistono e spesso progrediscono verso una glomerulonefrite proliferativa extracapillare. Nelle forme gravi la percentuale di *semilune* è notevolmente elevata tanto da poter correlare la prognosi al loro numero.

Si possono osservare infiltrati tubulo-interstiziali associati a edema e in alcuni casi cellule giganti multinucleate (Fig. 7.102, DVD).

Le lesioni descritte sono analoghe a quelle che si osservano in molte altre glomerulonefriti proliferative extracapillari primitive e secondarie con decorso clinico rapidamente progressivo, pertanto per la diagnosi è importante il coinvolgimento dell'apparato respiratorio. In quest'ultimo i polmoni mostrano emorragie intra-alveolari notevolmente estese con rottura dei setti alveolari e presenza di macrofagi intralveolari ricchi di emosiderina. In alcuni casi si possono osservare lesioni di vasculite renale.

All'*immunofluorescenza* si osserva il caratteristico deposito lineare di IgG, meno frequentemente di IgM, lungo il decorso della membrana basale dei glomeruli e dei tubuli. I *depositi lineari* danno il caratteristico aspetto a "*fumo di sigaretta*" (Figg. 7.103-7.105, DVD). Si possono osservare in alcuni casi depositi lineari di IgA e granulari di C3. Nelle semilune si riscontrano depositi di fibrinogeno/fibrina. Analoghi depositi lineari di IgG si osservano a livello polmonare lungo il decorso della membrana basale degli alveoli. La presenza di depositi lineari di IgG è indicativa di una sindrome di Goodpasture solo in presenza di anticorpi anti-MBG circolanti.

Al *microscopio elettronico* si osserva un ispessimento dello spazio subendoteliale della parete dei capillari che corrisponde alla sede di deposizione degli anticorpi anti-MBG.

DIAGNOSI

La diagnosi si basa principalmente sulla *presenza degli anticorpi anti-MBG* in circolo in concomitanza di una *sintomatologia polmonare e renale*. Questa caratteristica biumorale è importante perché emorragie polmonari possono comparire in occasione di altre glomerulonefriti primitive e secondarie, vascoliti, malattie del collagene, malattie cardiovascolari, infezioni, porpora trombocitopenica, sindrome emolitico-uremica, emosiderosi idiopatica. La presenza di depositi lineari a livello glomerulare non indica necessariamente una sindrome di Goodpasture perché essi si possono riscontrare anche in altre glomerulonefriti come la forma idiopatica rapidamente progressiva, le vascoliti ANCA-positive e altre nefropatie. Pertanto la diagnosi è certa in presenza di anticorpi anti-MBG osservati in circolo con tecnica ELISA o RIA o su tessuto renale.

Nel 30% dei casi possono essere presenti anche anticorpi circolanti ANCA che si riscontrano prima della comparsa della malattia o durante il decorso clinico. In questi casi la malattia inizia con rash febbrili e mialgie. Il decorso clinico è peggiore nei pazienti ANCA-positivi che presentano elevati livelli sierici di anticorpi anti-MBG.

COMPLICANZE

Un *rapido deterioramento della funzione renale* comporta la necessità del trattamento dialitico, mentre un'*improvvisa insufficienza respiratoria*, causata da notevole interessamento del parenchima polmonare (emorragie alveolari), comporta il trasferimento del paziente in strutture con terapia ventilatoria assistita. In presenza di queste complicanze è consigliabile associare alla terapia immunosoppressiva il trattamento plasmateretico.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

Il *decorso clinico* della malattia è caratterizzato da un *rapido deterioramento della funzione renale*; in altri casi può essere graduale e progressivo; le riacutizzazioni si osservano in seguito a un episodio influenzale o dovuto ad altro virus. Il consumo continuo di sigarette incrementa il rischio di episodi di emoftoe. È stato osservato un incremento dei livelli sierici degli anticorpi anti-MBG in occasione degli episodi di riacutizzazione della malattia.

In alcuni pazienti si può avere un lungo periodo di remissione della sintomatologia polmonare seguito da una progressione rapida dell'insufficienza renale tale da richiedere l'uso dell'emodialisi. In altri casi gli episodi di emoftoe sono tanto imponenti e drammatici da portare al decesso il paziente per insufficienza respiratoria dovuta all'inondazione ematica degli alveoli polmonari.

Quando la progressione del danno renale è rapida, difficilmente si osserva una ripresa della funzione renale, mentre essa rimane stabile nei casi con lieve danno renale o migliora dopo trattamento con corticosteroidi e immunosoppressori.

La **prognosi** è subordinata all'approccio terapeutico perché il solo trattamento immunosoppressivo non è sufficiente. È necessario associare la plasmateresi che migliora il decorso clinico della malattia nel 50% dei casi. Tuttavia i pazienti con oligoanuria e quelli che iniziano il trattamento dialitico difficilmente rispondono all'associazione farmaci immunosoppressori e plasmateresi.

TERAPIA

I **corticosteroidi**, somministrati ad alti dosaggi (boli di metilprednisolone) per via endovenosa, migliorano spesso e rapidamente la sintomatologia polmonare; invece molte volte non si osserva un analogo comportamento per la funzione renale. L'uso della **plasmateresi** (scambio quotidiano di 4-5 litri di sangue con plasma fresco ed emoderivati nei primi 5-7 giorni, seguito da una frequenza a giorni alterni per le successive 2 settimane), nelle prime settimane della fase acuta della malattia, ha dimostrato una risposta più efficace ai boli di corticosteroidi e ai **farmaci immunosoppressori** (ciclofosfamide 2-3 mg/kg/die in associazione all'azatioprina). La risposta della terapia può essere monitorata con il dosaggio degli anticorpi anti-MBG, della creatinina sierica e della capacità respiratoria. Nella fase di remissione della malattia si può ridurre o sospendere la somministrazione di ciclofosfamide (specialmente nelle persone anziane non deve superare i 2 mesi), mentre il prednisone a bassi dosaggi è molto utile nel controllare gli episodi di emoftoe.

La malattia è stata riscontrata in pazienti sottoposti a trapianto che precedentemente erano arrivati all'insufficienza renale per la stessa malattia; però in questi casi il decorso della malattia è molto lento perché è controllato dalla terapia immunosoppressiva del trapianto.

SINDROME DI GOODPASTURE

Definizione

Sindrome clinica caratterizzata da una triade:

- a) glomerulonefrite di tipo rapidamente progressivo;
- b) emorragie polmonari;
- c) presenza di anticorpi circolanti antimembrana basale glomerulare (anti-MBG).

Eziopatogenesi

Fattori responsabili: agenti tossici, fumo di sigaretta, inalazione di idrocarburi, droghe, infezioni virali.

Anticorpi anti-MBG (Ag: glicoproteina collagene tipo IV).

Persistenza di cloni linfocitari T CD4 positivi specifici per l' $\alpha 3$ (IV)NC1.

Sintomatologia

Febbre.

Tosse stizzosa, emoftoe, dispnea.

Microematuria, FGR normale.

Macroematuria con oligoanuria.



Insufficienza renale acuta.



Uremia terminale → Emodialisi.

(segue)

(continua)

Dati di laboratorio

Elevati livelli di anticorpi anti-MBG (IgG); anticorpi anticitoplasma dei granulociti (ANCA); anemia ipocromica, iposideremica; microematuria, macroematuria; proteinuria; incremento della creatininemia.

Biopsia renale

MO: ipercellularità glomerulare focale e segmentaria con alcuni aspetti di necrosi segmentaria del flocculo glomerulare o qualche semiluna.

IMF: deposito lineare di IgG lungo il decorso della membrana basale (aspetto a "fumo di sigaretta").

ME: ispessimento dello spazio sottoendoteliale che è sede dei depositi di anticorpi anti-MBG.

Decorso clinico

Ripetuti episodi di emoftoe; evoluzione verso l'uremia terminale.

Terapia

Metilprednisolone 1 g per 3 giorni.

Prednisone 1 mg/kg/die.

Ciclofosfamide 2-3 mg/kg/die.

Azatioprina 2-3 mg/kg/die.

Plasmaferesi.

Vascoliti ANCA-associate

La prima vascolite descritta è stata la panarterite nodosa, denominata in seguito poliarterite nodosa e caratterizzata da lesioni necrotiche della parete delle arterie di grosso e medio calibro con successiva formazione di microaneurismi. Questa forma difficilmente colpisce i vasi renali. Successivamente, dal polimorfo gruppo delle poliarteriti nodose furono estrapolate diverse forme che possono interessare i vasi di molti organi e apparati.

Nella *Consensus Conference* di Chapel Hill (1993) le vascoliti sistemiche sono state suddivise in 3 gruppi in base al calibro dei vasi interessati dal processo flogistico (Tab. 7.20).

Le vascoliti dei vasi di piccolo calibro coinvolgono frequentemente i reni. Esse possono essere indotte da immunocomplessi, come nella porpora di Schönlein-Henoch e nella crioglobulinemia, o da autoanticorpi antineutrofili, come la granulomatosi di Wegener, la poliangerite microscopica e la sindrome di Churg-Strauss.

DEFINIZIONE

Le vascoliti ANCA-associate sono caratterizzate da lesioni necrotiche (*necrosi fibrinoide*) della parete delle arterie, arteriole, capillari o venule con conseguente reazione infiammatoria (*infiltrato perivascolare*), che assume sovente un aspetto granulomatoso.

Esse sono caratterizzate dalla presenza di *antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)* in circolo, per cui sono denominate *vascoliti renali ANCA-associate*. Gli ANCA sono presenti nel

Tabella 7.20 Classificazione delle vascoliti sistemiche

A. Vascolite dei vasi di grosso calibro

- Arterite temporale a cellule giganti
- Arterite di Takayasu

B. Vascolite dei vasi di medio calibro

- Poliarterite nodosa
- Malattia di Kawasaki

C. Vascolite dei vasi di piccolo calibro

- Granulomatosi di Wegener
- Poliangerite microscopica
- Sindrome di Churg-Strauss
- Porpora di Schönlein-Henoch
- Vascoliti da crioglobulinemia mista essenziale
- Angioite cutanea leucocitoclastica

95% dei soggetti affetti da granulomatosi di Wegener, nel 90% dei pazienti con poliangerite microscopica e nel 70% dei pazienti con sindrome di Churg-Strauss.

La **granulomatosi di Wegener** interessa l'apparato respiratorio con una vasculite necrotizzante della parete dei capillari, delle arteriole e delle venule e, frequentemente, i reni con una glomerulonefrite necrotizzante.

La **poliangerite microscopica** è caratterizzata da una vasculite necrotizzante che può interessare diversi organi, prevalentemente i reni e alcune volte i capillari polmonari.

La **sindrome di Churg-Strauss** è una granulomatosi ricca di eosinofili che interessa l'apparato respiratorio associata a vasculite necrotizzante, eosinofilia, asma e altre forme di atopica.

EPIDEMIOLOGIA

Le vasculiti ANCA-associate colpiscono primariamente i **soggetti anziani** (tra 65 e 75 anni), ma possono interessare anche adulti (quarta e quinta decade) e bambini. Il sesso maschile è più colpito nella granulomatosi di Wegener, mentre quello femminile è interessato nella poliangerite microscopica. Queste vasculiti si presentano più frequentemente nella razza caucasica. L'incidenza oscilla nei paesi occidentali tra i 10 e i 20 casi pmp/anno pertanto la prevalenza è di 150-200 casi pmp. In Italia le forme sottoposte ad agobiopsia renale presentano una frequenza di 1,6 pmp nel registro nazionale delle biopsie renali.

EZIOPATOGENESI

Non è ancora ben nota. Tuttavia fattori ambientali quali l'**esposizione a solventi, prodotti impiegati in agricoltura, fumo, silice e farmaci** (propiltiouracile, minociclina, penicillamina) possono causare una vasculite ANCA positiva. Questi fattori stimolano i linfociti Th₁ circolanti a produrre citochine (IFN- γ , TNF- α) che inducono la **mobilizzazione degli antigeni PR3 e MPO dai granuli intracitoplasmatici dei neutrofili sulla superficie cellulare**. È stato dimostrato che soggetti con elevata espressione di PR3 sui neutrofili sono ad alto rischio di sviluppare una vasculite ANCA positiva. Nello stesso tempo le citochine incrementano anche l'espressione delle molecole di adesione come la β 2 integrina che servirà a far aderire i granulociti neutrofili all'endotelio dei vasi.

I linfociti T sono anche coinvolti nell'aiutare i B linfociti e le plasmacellule a produrre anticorpi ANCA contro PR3 e MPO. Questi anticorpi sono prevalentemente di tipo **IgG deglicosilate** (ridotto contenuto di galattosio). Essi si legano con la parte Fab agli antigeni e con la parte Fc al recettore Fc γ . Il legame fra anticorpi e antigeni espressi sulla superficie causa un'attivazione di proteine intracellulari (p21 ras) con accelerazione dell'apoptosi dei neutrofili che determina il rilascio di citochine e il richiamo di macrofagi. Con questo processo si instaura lo stato infiammatorio.

La figura 7.106 rappresenta schematicamente **le fasi di sviluppo della necrosi infiammatoria e del granuloma**. Il granulocita neutrofilo, in occasione di processi infettivi, prevalentemente da stafilococco aureo (c'è omologia con il PR3) o da altri germi, viene attivato dalle citochine liberate (TNF- α , IL-1) ed esprime sulla superficie gli antigeni ANCA (PR3, MPO), il recettore Fc delle IgG (Fc γ R) e le molecole di adesione. Nello stesso tempo le citochine attivano le molecole di adesione sulle cellule endoteliali della parete del vaso. Ciò permette ai neutrofili di aderire alle cellule endoteliali.

L'interazione degli **anticorpi ANCA** di tipo IgG (sottoclasse 1 e 4), prodotti dalle plasmacellule, con gli antigeni espressi sulla superficie dei neutrofili comporta il rilascio di proteasi e radicali liberi dell'ossigeno (ROS) che sono responsabili della **necrosi fibrinoide**. I neutrofili, aderendo alle pareti dei vasi, attraversano la parete lesa e si localizzano nello spazio perivasale, dove arrivano anche linfociti T con il recettore per gli ANCA, monociti e altri elementi cellulari attratti dalle chemochine (MCP-1, IL-8). Si forma in tal modo il **granuloma** a livello delle vie respiratorie nella granulomatosi di Wegener e nel parenchima renale quando la vasculite colpisce i reni. PR3 e MPO sono espressi anche dai neutrofili che vanno incontro ad apoptosi. Pertanto i macrofagi, inglobando queste cellule apoptotiche o loro frammenti, rilasciano ulteriori citochine che causano uno stato infiammatorio cronico. La presenza nell'individuo di un deficit di α_1 -antitripsina, il principale ini-

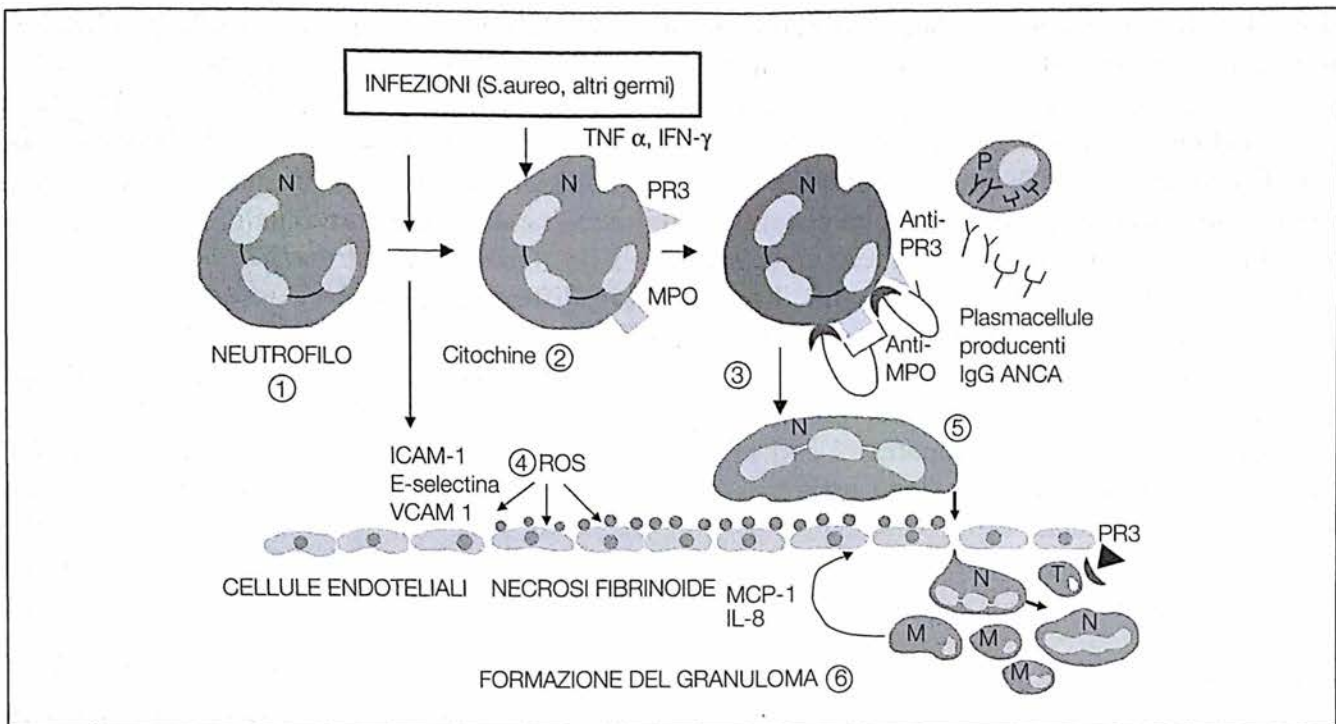


Figura 7.106 Rappresentazione schematica della fase di sviluppo della necrosi infiammatoria e del granuloma nelle vasculiti ANCA-associate.

bitore della PR3, e la continua produzione di anticorpi anti PR3 creano un circolo vizioso di cronicità della malattia.

Altri fattori che possono contribuire all'estensione del danno vascolare sono gli **anticorpi antiendotelio**, che sono stati osservati nel 50% dei pazienti affetti da vasculiti ANCA-associate. Essi sono anticorpi di tipo IgG o IgM che non hanno attività complemento-mediata ma potrebbero determinare una citotossicità cellulare diretta che è anticorpo-mediata.

SINTOMATOLOGIA

Le manifestazioni cliniche generali delle vasculiti ANCA-associate variano a seconda dell'organo prevalentemente interessato, quelle renali sono caratterizzate da un'insufficienza renale cronica progressiva.

La sintomatologia generale è vaga e non specifica. Il paziente presenta **febbre, malessere generale, astenia, anoressia, artromialgie** e **perdita di peso** con **notevole riduzione delle masse muscolari**. Alcuni segni più specifici quali una **vasculite cutanea** (ulcere, necrosi), **episodi ischemici viscerali**, **mononeuriti multiple**, assenza di interessamento polmonare possono orientare verso la diagnosi.

Nella **granulomatosi di Wegener** la sintomatologia è prevalentemente a carico delle alte e delle basse vie respiratorie con manifestazioni di **rinite, sinusite, otite** e **polmonite** con infiltrati nodulari scavati. La rinite si presenta con rinorrea purulenta, la sinusite è dolorosa e molte volte sono presenti **cheratocongiuntivite, febbre, emoftoe, tosse, dispnea ingravescente, dolore toracico, lesioni necrotiche sulla cute, artralgie, neuriti, dolori muscolari** e **addominali**. Meno frequenti sono le ulcerazioni orali, i disturbi visivi, la perdita dell'udito, la cefalea, le pleuriti. Sono presenti **anoressia, perdita di peso** e **notevole riduzione delle masse muscolari**.

Nella **poliangioite microscopica** si può osservare un'**alveolite emorragica**, ma è più frequente il coinvolgimento renale.

Nella **sindrome di Churg-Strauss** c'è la caratteristica triade costituita da **asma grave, eosinofilia** e **vasculite** con preminente infiltrazione di eosinofili. La mortalità è abbastanza elevata; essa è

dovuta a infarto del miocardio, emorragia cerebrale, malattie polmonari e meno frequentemente uremia.

Nella vascolite che colpisce i vasi di piccolo calibro le **manifestazioni renali** sono rappresentate da **insufficienza renale acuta** nel 57% dei casi, da **anomalie urinarie** nel 30% e da **insufficienza renale cronica** nel 13% dei pazienti. Non esiste nessuna significativa correlazione tra l'intensità e la diffusione multiorgano dei sintomi sistemici e il grado di coinvolgimento renale.

I differenti quadri morfologici, che si osservano a livello renale, si distribuiscono in modo omogeneo nelle diverse forme di vascoliti. Lesioni renali diffuse e massive si osservano anche nei pazienti che non manifestano alcun sintomo soggettivo della malattia sistemica; al contrario modesti quadri di necrosi glomerulare focale e segmentaria sono l'unica espressione di danno renale nei pazienti con sindromi emorragiche polmonari acute. Invece esiste una migliore correlazione fra i sintomi di esordio della nefropatia e l'entità del danno glomerulare e interstiziale. I casi che iniziano con **oligoanuria**, **ipertensione arteriosa grave** ed **elevati livelli di creatininemia** presentano un'insufficienza renale acuta o rapidamente progressiva. In questi casi la percentuale di semilune presenti nella biopsia renale è >70%. L'entità della proteinuria e della microematuria non sembra correlarsi con una maggiore attività della nefropatia.

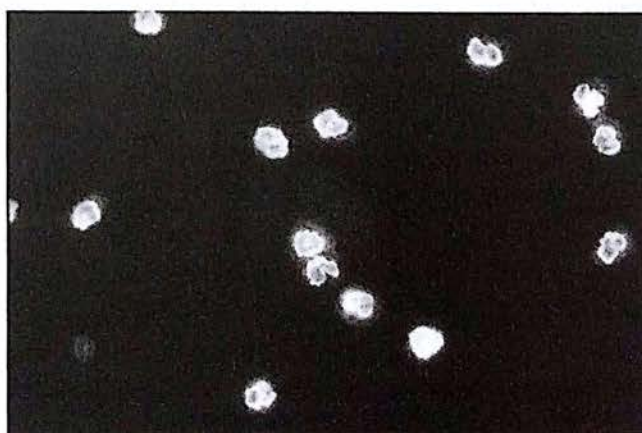
DATI DI LABORATORIO

Il dato biumorale più importante nelle vascoliti è rappresentato dalla presenza nel sangue di autoanticorpi contro i granuli dei granulociti neutrofili (ANCA). La tecnica dell'immunofluorescenza indiretta evidenzia due tipi di ANCA: quello finemente granulare distribuito nel citoplasma (c-ANCA) e quello perinucleare (p-ANCA) (Fig. 7.107).

L'aspetto c-ANCA è dato da anticorpi diretti contro la proteinasi 3 (PR3), una serin-proteasi presente nei granuli azzurrofilici dei neutrofili, mentre *l'aspetto p-ANCA è causato da anticorpi diretti contro la mieloperossidasi (MPO).* Esiste una correlazione clinico-patologica tra tipo di ANCA e forma di vascolite sistemica (Fig. 7.108). Si è soliti far seguire all'identificazione degli ANCA, avvenuta con la tecnica dell'immunofluorescenza indiretta, il dosaggio quantitativo degli ANCA specifici mediante l'uso di kit ELISA. La sensibilità del kit è maggiore con la metodica della cattura, in cui l'antigene aderisce alla parete di plastica della piastra per mezzo di un anticorpo monoclonale specifico. La tecnica dell'immunofluorescenza può rilevare anche un pattern c-ANCA atipico con fluorescenza citoplasmatica diffusa e in cui l'antigene non è il PR3 e una fluorescenza sia citoplasmatica sia perinucleare in cui sono riconosciuti entrambi gli antigeni PR3 e MPO. Nei casi in cui la tecnica ELISA non evidenzia la specificità dell'antigene, è probabile che siano presenti ANCA diretti verso altre proteine, che non siano quelle specifiche dei kit.



A



B

Figura 7.107 Anticorpi c-ANCA (A) e p-ANCA (B) evidenziabili con la tecnica dell'immunofluorescenza.

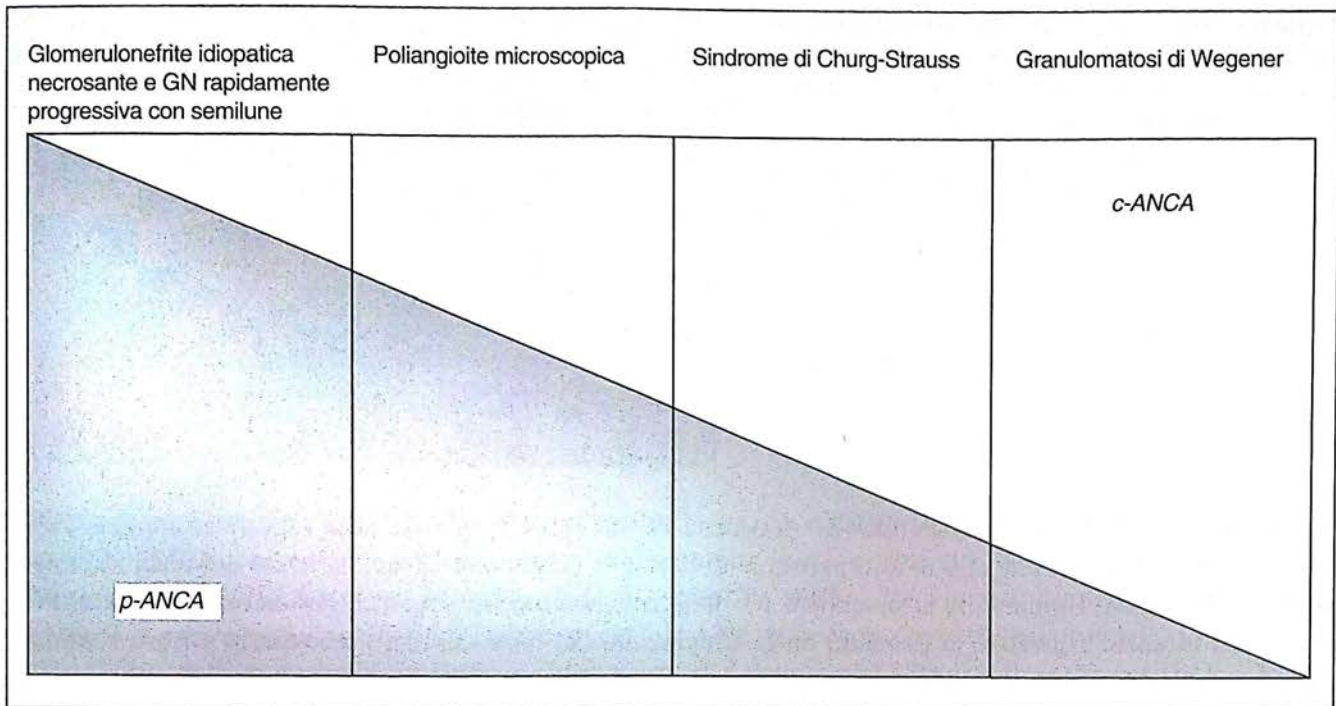


Figura 7.108 Correlazioni tra pattern degli ANCA e manifestazioni cliniche nelle vascoliti ANCA-associate.

Quando la ricerca degli ANCA risulta negativa, non significa che la vascolite è assente perché in alcuni casi gli autoanticorpi possono comparire in epoca tardiva. Comunque non sono da escludere altri mediatori che sono responsabili della malattia.

Il titolo sierico degli ANCA può esprimere il grado di attività della malattia. Un incremento del titolo significa una riacutizzazione della malattia (ma non sempre), mentre una diminuzione nel corso della terapia indica una risposta positiva al trattamento e quindi un miglioramento clinico.

Nel 50% dei pazienti si osservano nel siero **anticorpi antiendotelio** di tipo IgG o IgM. È stata osservata una correlazione tra elevati livelli di anticorpi antiendotelio e fase di attività della malattia.

Dati di laboratorio non specifici sono l'**elevata velocità di eritrosedimentazione (VES)**, l'**anemia normocromica normocitica**, la **leucocitosi**, la **trombocitosi**, gli **elevati livelli sierici di proteina C reattiva**.

Nella granulomatosi di Wegener è importante l'**esame radiologico del torace**, che evidenzia noduli o infiltrati; la tomografia assiale computerizzata è in grado, a volte, di svelare lesioni polmonari non visibili con gli esami radiografici standard. In circa la metà dei casi la broncoscopia svela anomalie quali stenosi bronchiali, ulcerazioni ed emorragie isolate.

L'esame istologico della mucosa nasale e bronchiale evidenzia il classico granuloma.

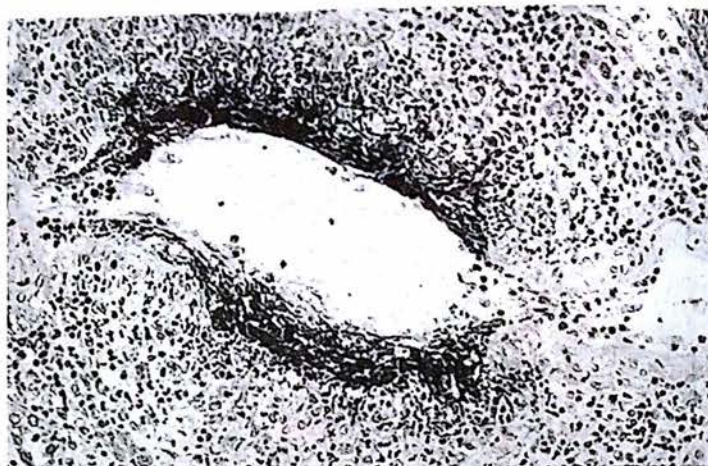
REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

La biopsia renale è la prova diagnostica migliore per valutare il coinvolgimento dei reni.

Si osserva un'arterite dei vasi di piccolo calibro con associata glomerulonefrite focale necrotizzante e proliferazione extracapillare (semilune).

Al **microscopio ottico** le **lesioni vascolari** sono rappresentate da una **necrosi fibrinoide segmentaria o circonferenziale della parete dei vasi renali**; sono particolarmente colpite le arterie di piccolo calibro e le arteriole preglomerulari (Fig. 7.109). È presente una distruzione dell'intima e della media con associata una reazione infiammatoria perivascolare e intraparietale che è costituita prevalentemente da leucociti, monociti e, più raramente, eosinofili. Si può osservare frequentemente una rottura della membrana elastica nelle arterie di medio calibro, qualche volta una trombosi del lume dei capillari. L'infiltrazione perivascolare è massiva e costituisce il **granuloma**, che è formato da cellule epitelioidee e cellule giganti multinucleate distribuite a rag-

Figura 7.109 Vascolite renale. Necrosi fibrinoide circonferenziale della parete di un'arteria di piccolo calibro con reazione infiammatoria intraparietale e perivascolare (Tricromica di Masson, 600 x).



giera. Inoltre sono presenti cellule CD45+ (leucociti attivati) che esprimono sulla superficie antigeni HLA-DR e IL-2R, e linfociti che con le loro molecole di adesione permettono il reclutamento dei macrofagi nella lesione vascolitica. I granulomi si osservano più frequentemente nelle vascoliti con autoanticorpi anti-PR3. Nelle fasi croniche riparative si riscontra un restringimento del lume capillare secondario a fibrosi intimale concentrica e a proliferazione della media. La lesione necrotizzante, pur essendo un aspetto diagnostico delle vascoliti renali, si osserva solo nel 10-30% dei casi, probabilmente per il suo carattere segmentario che non ne consente l'evidenziazione in tutte le sezioni di tessuto renale.

La **lesione glomerulare**, che è tipica delle glomerulonefriti necrotizzanti, è rappresentata da **aree di necrosi intracapillare**, variabili per intensità e diffusione, associate a una consensuale reazione extracapillare che è data dalle classiche semilune. Il coinvolgimento dei glomeruli è variabile nella quantità (dall'1 al 50% dei glomeruli) e nell'estensione (aspetto focale e segmentario oppure globale del glomerulo). Le caratteristiche di queste lesioni sono:

- l'intensità del danno variabile nei singoli glomeruli;
- la presenza di lesioni necrotiche attive e di quelle in fase di sclerosi che è tipica del processo a *poussée*;
- l'entità numerica delle semilune;
- le dirette comunicazioni tra la lesione epiteliale e gli infiltrati periglomerulari per rottura della capsula di Bowman che in alcuni casi è massiva e circonferenziale, dando il classico aspetto del granuloma periglomerulare con presenza di istiociti, cellule epitelioidi e cellule giganti multinucleate poste a raggiera intorno al glomerulo (lesione a raggio di sole) (Figg. 7.110-7.114, DVD).

Nelle fasi avanzate della malattia prevale la sclerosi glomerulare con semilune fibrose; nelle forme focali e segmentarie queste aree di sclerosi contrastano con parti di glomerulo integre (aspetto tipico dell'andamento a *poussée* della malattia).

Le **lesioni interstiziali** sono rappresentate da **infiltrati infiammatori** costituiti da plasmacellule, linfociti, leucociti, polimorfonucleati, monociti ed eosinofili in minor entità. Gli infiltrati hanno una prevalente distribuzione periglomerulare e perivascolare. Nella fase iniziale della malattia gli infiltrati sembrano localizzarsi prima al polo vascolare glomerulare e successivamente avvolgono il glomerulo e lo distruggono rompendo la capsula di Bowman. Nelle fasi acute si osserva un importante edema interstiziale che nella fase cronica evolve verso la fibrosi e la consensuale atrofia tubulare. La figura 7.115 rappresenta schematicamente la progressione delle lesioni renali nelle forme che non rispondono alla terapia durante il decorso clinico.

L'**immunofluorescenza** è negativa nel 50% dei casi; nei rimanenti si possono osservare depositi granulari di IgG, IgM e C3 con intensità e sede estremamente variabili. Si può osservare la presenza di fibrinogeno sia nelle semilune che nelle aree di necrosi intracapillare (Fig. 7.116, DVD).

DIAGNOSI

Le manifestazioni cliniche, che danno l'indicazione a effettuare le indagini di laboratorio per la ricerca degli ANCA, sono rappresentate da uno **stato febbrile continuo** associato ad **artro-mialgie**,

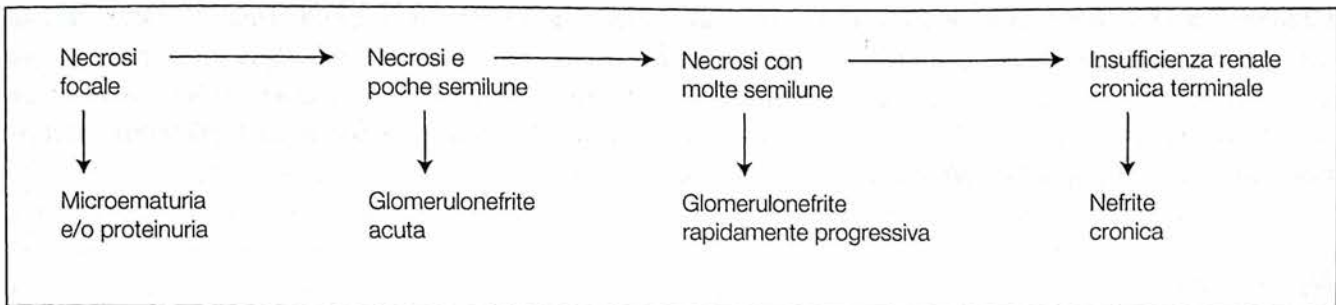


Figura 7.115 Progressione delle lesioni renali in rapporto alla risposta alla terapia e ai fattori prognostici sfavorevoli durante il decorso clinico della vasculite ANCA-associata.

riduzione progressiva delle masse muscolari, una rapida riduzione della funzione renale, emoftoe con noduli polmonari multipli, vasculite cutanea, otite o sinusite per lungo tempo, stenosi sottoglottidea della trachea, manifestazioni ostruttive delle alte vie respiratorie, mononeuriti multiple o neuropatia periferica. La ricerca degli ANCA deve essere effettuata prima con la tecnica indiretta dell'immunofluorescenza e dopo con il dosaggio ELISA degli anticorpi PR3 e MPO. Questo approccio permette una specificità diagnostica per la granulomatosi di Wegener e per la poliangerite microscopica del 99%. Si possono riscontrare in questi pazienti **altri autoanticorpi** come gli ANA (30% dei casi), il fattore reumatoide, gli anticorpi anti-MBG (5%), anticorpi anti-cardiolipina e lupus anticoagulanti (20%). In questi casi è dirimente il dosaggio ELISA degli autoanticorpi PR3 e MPO che possono deporre per una vasculite ANCA associata. Si possono osservare autoanticorpi ANCA anche in occasione di terapia con farmaci anti tiroide come il propiltiouracile, con idralazina e con penicillamina.

COMPLICANZE

Sono in rapporto all'intervallo di tempo che intercorre tra la diagnosi e l'inizio della terapia. Le complicanze maggiori sono rappresentate da **disfunzione di un seno frontale o mascellare** (47%), **insufficienza renale cronica** (42%), **perdita dell'udito** (35%) e **malattia respiratoria di moderata o grave entità** (17%). Altre complicanze possono intervenire nel corso della terapia immunosoppressiva quali le infezioni e il carcinoma vescicale causato dalla ciclofosfamide. Pertanto quando si pratica questa terapia è consigliabile l'esame del sedimento urinario ogni 3 mesi, che deve essere effettuato per tutta la vita. È utile associare annualmente una cistoscopia. Il rischio del carcinoma vescicale (dopo un anno di terapia con ciclofosfamide) è 11 volte più elevato nei pazienti rispetto alla normale popolazione.

DECORSO CLINICO

È stato notevolmente modificato dall'uso degli steroidi e dei farmaci citostatici, pertanto il tempo di vita media si è notevolmente allungato, specialmente in quei casi che hanno risposto alla terapia.

Nei casi di granulomatosi di Wegener non curati il periodo medio di sopravvivenza è di 5-12 mesi, invece nei casi che rispondono ai farmaci si è triplicato (48 mesi); pertanto si passa dal 20 al 50-70% di sopravvivenza dopo 5 anni dal trattamento della malattia. Invece nei pazienti non responsivi ai farmaci si assiste a una rapida progressione verso l'insufficienza renale e l'uremia terminale, che necessita del trattamento emodialitico. Tuttavia questo trattamento ha solo una funzione sostitutiva della mancata funzione renale, mentre la malattia sistemica progredisce portando al decesso il paziente per infarto del miocardio, pancreatite, polmonite, cachessia terminale. **Per monitorare le fasi di attività della malattia** si adotta un sistema di punteggio chiamato **BVAS** (*Birmingham vasculitis activity score*) che prende in considerazione i seguenti parametri: manifestazioni sistemiche, delle mucose e degli occhi, dell'apparato respiratorio, dell'apparato cardiovascolare, del-

l'addome, dei reni e del sistema nervoso. I pazienti con vascolite nel 50% dei casi presentano almeno una riacutizzazione nei 4-5 anni dopo la terapia. La frequenza delle riacutizzazioni è più elevata nei pazienti con vascolite anti-PR3 positiva. I pazienti con vascolite ANCA associata possono ricevere un trapianto renale quando la malattia è in remissione da almeno un anno. Nei casi di riacutizzazione della malattia nel decorso post-trapianto è consigliabile effettuare una terapia con ciclofosfamide.

PROGNOSI

I pazienti con vascolite c-ANCA positiva, affetti da poliangerite microscopica o glomerulonefrite necrotizzante rapidamente progressiva, presentano un rischio di morte più elevato (3,8 volte) rispetto a quelli p-ANCA positivi.

Segni prognostici sfavorevoli sono rappresentati da elevati livelli di creatininemia alla diagnosi, percentuale di glomeruli sclerotici, grado di atrofia tubulare, estensione della sclerosi arteriolare. I pazienti con proteinuria giornaliera >2 g presentano una prognosi renale sfavorevole rispetto a quelli con proteinuria inferiore.

TERAPIA

Dopo la classificazione delle vascoliti sistemiche codificate nella *Consensus Conference* di Chapel Hill si sono stabiliti una **terapia** standard per ogni sottogruppo di vascolite e un trattamento alternativo da comparare con quello standard.

L'algoritmo terapeutico delle diverse forme di vascoliti sistemiche ANCA positiva è illustrato nella tabella 7.21.

Nella vascolite **sistemica iniziale**, come nelle forme focalizzate di Wegener e nella poliangerite microscopica, senza interessamento renale, è consigliabile la terapia corticosteroidica con associato metotrexate per l'induzione della remissione.

La terapia consisterà nell'uso del corticosteroide e/o metotrexate; il prednisone dovrà essere somministrato

Tabella 7.21 Algoritmo terapeutico per le vascoliti ANCA positive secondo EUVA (*European Vasculitis Study Group*)

Classificazione	Definizione	Terapia
Vascolite sistemica iniziale	Sintomatologia generale Nessun coinvolgimento d'organo ANCA positivi/negativi Creatininemia <120 µmol/l	Corticosteroide e metotrexato per l'induzione
Vascolite sistemica generalizzata	Sintomatologia generale Interessamento di organi ANCA positivi Creatininemia <500 µmol/l (5,7 mg/dl)	Corticosteroide e ciclofosfamide per l'induzione Corticosteroide e azatioprina per il mantenimento
Vascolite renale severa	Sintomatologia generale ANCA positivi Creatininemia >5,7 mg/dl	Corticosteroide o ciclofosfamide e plasmaferesi per l'induzione Corticosteroide e azatioprina per il mantenimento
Vascolite resistente	Sintomatologia generale Alterata funzione organica ANCA positivi/negativi Creatininemia con qualunque valore	Precedenti schemi terapeutici o altri farmaci (micofenolato mofetile, infliximab, etanercept, rituximab)

nei primi giorni alla dose giornaliera di 1 mg/kg/die e successivamente ridotto gradualmente in risposta alla riduzione della sintomatologia; il metotrexate con una dose iniziale totale di 12,5 mg/settimana e progressivo incremento nelle settimane successive sino a 25 mg/settimana per un totale di 10 mesi e graduale riduzione nei mesi successivi sino al completamento dell'anno di terapia.

Nella vascolite sistemica generalizzata come la *granulomatosi di Wegener, poliangeite microscopica con coinvolgimento renale e creatininemia <500 mmol/l* potranno giovare del trattamento associato con prednisone (1 mg/kg/die con successiva graduale riduzione) per la durata di un anno e mezzo e ciclofosfamide (2-3 mg/kg/die con graduale riduzione a 100 mg) per la durata di un anno seguita da 6 mesi di azatioprina (100 mg/die con graduale riduzione a 50 mg/die), oppure ciclofosfamide per 3 mesi seguita da azatioprina per un anno.

Nella vascolite renale severa come la *granulomatosi di Wegener, poliangeite microscopica, glomerulonefrite idiopatica necrotizzante con grave interessamento renale (creatininemia >500 mmol/l)* consisterà nei boli di metilprednisolone (15 mg/kg/die) per 3 giorni consecutivi, seguiti da prednisone 1 mg/kg/die che sarà ridotto gradualmente in concomitanza con il miglioramento della funzione renale. Sarà associata la ciclofosfamide alla dose di 3 mg/kg/die per 6 mesi, seguita dall'azatioprina alla dose di 2 mg/kg/die per 6 mesi e successiva riduzione nei 6 mesi successivi. Il ciclo di terapia avrà la durata di 18 mesi e nella fase iniziale ai boli di metilprednisolone si potranno associare le plasmafresi (60 ml di plasma/kg peso corporeo) per 7 giorni consecutivi.

Nelle vascoliti resistenti in cui la progressione della malattia continua anche dopo il ciclo di terapia con prednisone e ciclofosfamide, si potranno somministrare *anticorpi monoclonali* umanizzati (COMPAT-1H e 9H) che potranno essere utilizzati a più riprese in quanto non determinano la formazione di anticorpi anti-immunoglobuline, come avviene con gli anticorpi monoclonali murini.

Recentemente sono stati somministrati *altri farmaci* come gli inibitori delle citochine (TNF- α e IL-1) che sono la talidomide, la oxipentifillina e il recettore solubile del TNF- α ; (infliximab, etanercept) gli inibitori dei linfociti T come la ciclosporina A, il tacrolimus, il micofenolato mofetile, la rapamicina.

I criteri di risposta alla terapia sono rappresentati dai seguenti parametri.

- **Remissione:** stabilizzazione o miglioramento della funzione renale, risoluzione delle manifestazioni vasculitiche extrarenali. La persistenza della proteinuria non è indicativa di una fase di attività della malattia a livello renale.
- **Resistenza alla terapia:**
 - a) progressivo deterioramento della funzione renale con persistente sedimento urinario attivo;
 - b) persistenza o comparsa di una nuova manifestazione clinica extrarenale durante la terapia immunosoppressiva.
- **Riacutizzazione:** comparsa di almeno uno dei seguenti dati:
 - a) rapido incremento della creatininemia con presenza di sedimento urinario attivo;
 - b) biopsia renale che mostra nuove aree di necrosi o formazione di altre semilune;
 - c) emoftoe e maggiore diffusione o comparsa di noduli polmonari;
 - d) vascolite attiva dell'apparato respiratorio o gastroenterico dimostrata da agobiopsia;
 - e) irite o uveite;
 - f) nuova neuropatia;
 - g) vascolite necrotizzante evidenziata con qualunque biopsia di organo o tessuto.

VASCOLITI RENALI

Definizione

Entità clinico-patologica caratterizzata da un processo infiammatorio dei vasi con necrosi fibrinoide della parete e infiltrato perivascolare, solitamente localizzato a livello di più organi e apparati.

Presenza di anticorpi ANCA in circolo.

Le vascoliti sistemiche sono suddivise in 3 gruppi in base al calibro dei vasi interessati dal processo flogistico.

(segue)

(continua)

Eziologia

Fattori di origine infettiva, esposizione a solventi, fumo, silice, farmaci (propiltiouracile, minociclina, penicillamina).

Patogenesi

Le citochine dei processi infiammatori (IFN- γ , TNF- α) determinano l'espressione degli antigeni degli ANCA sulla superficie dei neutrofili in soggetti predisposti.

Interazione degli ANCA prodotti dalle plasmacellule con gli antigeni espressi sulla superficie dei neutrofili.

Alterazione dei granulociti e rilascio di proteasi e radicali liberi di ossigeno.

Necrosi fibrinoide e formazione di granulomi.

Sintomatologia generale

Panarterite nodosa: febbre, malessere generale, astenia, anoressia, artromialgie, perdita di peso, atrofia muscolare, vasculite cutanea (ulcere, necrosi), ipertensione arteriosa.

Granulomatosi di Wegener: rinite, sinusite, otite, polmonite, lesioni necrotiche della cute, artralgie, neuriti, dolori muscolari, addominali, ulcerazioni orali, disturbi visivi, calo ponderale, atrofia muscolare.

Poliangiite microscopica: alveolite emorragica.

Sindrome di Churg-Strauss: asma grave, eosinofilia, vasculite.

Sintomatologia renale

Microematuria e proteinuria.

Oligoanuria, insufficienza renale acuta, ipertensione arteriosa.

Insufficienza renale cronica, uremia terminale.

Dati di laboratorio

Anticorpi ANCA: citoplasmatici (c), perinucleari (p).

Titolazione degli anticorpi (IgG).

VES elevata.

Anemia normocromica, normocitica, leucocitosi, piastrinosi.

PCR elevata.

Radiografia del torace: noduli o infiltrati.

Biopsia renale

MO Lesioni vascolari: necrosi fibrinoide segmentaria o circonferenziale della parete dei vasi renali di piccolo calibro; reazione infiammatoria perivascolare e intraparietale con presenza di cellule epiteliali e cellule giganti multinucleate distribuite a raggiera.

Lesioni glomerulari: aree di necrosi intracapillare associate a consensuale reazione extracapillare (semilune); rottura della capsula di Bowman per diretta comunicazione tra lesione epiteliale e infiltrati periglomerulari.

Lesioni interstiziali: infiltrati infiammatori con prevalente distribuzione periglomerulare e perivascolare.

IMF Negativa.

Decorso clinico.

Evoluzione → insufficienza renale cronica → uremia terminale.

Terapia

Metilprednisolone 1 g per 3 giorni.

Prednisone 1 mg/kg/die.

Ciclofosfamide 2-3 mg/kg/die (12 mesi).

Azatioprina 2-3 mg/kg/die (dopo).

Glomerulonefriti in altre malattie sistemiche

Un coinvolgimento dei reni si osserva nel decorso clinico di altre malattie sistemiche quali le connettiviti miste, l'artrite reumatoide, la sindrome di Sjögren, la sarcoidosi e altre forme meno frequenti (la febbre acuta reumatica, le artropatie sieronegative, le policondriti, l'eritema multiforme ecc.).

Nel gruppo delle *malattie del connettivo* sono da considerare la *polimiosite* e la *sclerodermia*, in cui sono frequenti alcune manifestazioni cliniche come il fenomeno di Raynaud all'estremità delle dita degli arti superiori e inferiori, artralgie, mialgie, debolezza muscolare, astenia e alterazioni sclerodermiche della cute. L'interessamento renale si osserva nel 15-20% dei pazienti ed è caratterizzato dalla presenza di microematuria e/o proteinuria con normale funzione renale; in rari casi la sintomatologia renale è tanto grave da evolvere rapidamente verso l'insufficienza renale cronica. I dati di laboratorio evidenziano la presenza in circolo di anticorpi anti-RNP, alcune volte anti-dsDNA o anti-ssDNA. L'esame istologico della biopsia renale mostra solo lesioni di tipo proliferativo glomerulare. La risposta alla terapia corticosteroidea è molte volte buona.

Nell'*artrite reumatoide* le manifestazioni renali possono essere diverse. Nei casi in cui la malattia è iniziata da molto tempo si può osservare una sindrome nefrosica da amiloidosi renale. I pazienti trattati con D-penicillamina o con i sali di oro per la loro malattia possono presentare una sindrome nefrosica secondaria a glomerulonefrite membranosa che scompare con la sospensione del farmaco. In una piccola percentuale di pazienti si può osservare microematuria e/o proteinuria che esprime un coinvolgimento renale variabile con presenza di una glomerulonefrite proliferativa mesangiale e depositi mesangiali di IgA e IgM.

Nella *sindrome di Sjögren* si può avere un interessamento renale in pochi casi. Esso consiste nella presenza di una proteinuria causata da una glomerulonefrite membranosa. In altri casi si osserva solo microematuria e/o proteinuria dovuta a una glomerulonefrite proliferativa focale o a una nefrite interstiziale acuta o cronica. È frequente riscontrare in questi pazienti la presenza di crioglobuline. La terapia con corticosteroidi e farmaci immunosoppressori può essere molto utile.

Nella *sarcoidosi* il coinvolgimento renale si manifesta con una sindrome nefrosica causata da una glomerulonefrite membranosa. In alcuni casi si osservano una nefrite interstiziale con fibrosi e anomalie urinarie (diabete insipido, acidosi tubulare).

Glomerulonefrite crioglobulinemica

DEFINIZIONE

La glomerulonefrite crioglobulinemica è una complicanza della crioglobulinemia mista essenziale che si manifesta con una *glomerulite membrano-proliferativa, sindrome nefritica* (microematuria e/o proteinuria) con moderata insufficienza renale, oppure con una sindrome nefrosica.

EPIDEMIOLOGIA

La frequenza della glomerulonefrite oscilla dall'8% al 58% delle crioglobulinemie ed è più frequente nelle donne. Questa ampia variabilità è legata a due *fattori*:

1. la scarsa ricerca delle crioglobuline nella pratica clinica, spesso volte eseguita anche in modo non corretto;
2. la possibile interferenza di fattori ambientali e genetici per cui si osserva una prevalenza della malattia nei paesi del Bacino del Mediterraneo (Italia, Francia, Spagna) rispetto all'Europa del Nord e agli Stati Uniti. Il Registro Italiano delle Biopsie Renali riporta un'incidenza annuale di 0,9 casi pmp.

EZIOPATOGENESI

Le crioglobuline sono proteine (principalmente immunoglobuline) che precipitano reversibilmente quando il siero è esposto a basse temperature (4 °C). Esse si possono trovare in assenza di processi morbosi (*crioglobulinemia mista essenziale*) o in numerose malattie come connettiviti, infezioni, epatopatie, disordini linfoproliferativi e altre affezioni immunologiche (*crioglobulinemia mista secondaria*).

L'analisi immunochimica eseguita sul crioprecipitato permette l'identificazione di *tre tipi di crioglobulinemia* secondo la classificazione di Brouet.

Il *tipo I* è caratterizzato da una singola immunoglobulina monoclonale; si riscontra principalmente nelle malattie ematologiche maligne come il mieloma e la macroglobulinemia di Waldenström.

Il **tipo II** è costituito da una crioglobulinemia mista dove partecipano due immunoglobuline di cui una è l'IgG policlonale e l'altra è l'IgM monoclonale che ha un'attività anti-IgG reumatoide; è prevalentemente un'IgMk. Questo tipo di crioglobulinemia, definita mista essenziale, si osserva nelle forme idiopatiche che presentano spesso una glomerulonefrite.

Il **tipo III** è caratterizzato da due o tre immunoglobuline, che sono tutte policlonali. È più frequente nelle malattie reumatiche.

La glomerulonefrite crioglobulinemica è caratterizzata dalla presenza di crioglobuline di tipo II in circolo, che si depositano a livello glomerulare, in sede sottoendoteliale. La mancanza di acido sialico nell'**IgG policlonale** conferisce la proprietà precipitante al complesso crioglobulinemico IgG-IgMk. L'**IgMk monoclonale**, che ha un'attività anti-IgG, proviene da un'abnorme proliferazione di un clone cellulare linfocitario B, probabilmente come conseguenza di un'infezione virale cronica o di un disordine linfoproliferativo. La recente evidenza di un'elevata prevalenza di anticorpi antivirus C dell'epatite e dell'RNA virale nei sieri dei pazienti con crioglobulinemia mista di tipo II ha fatto avanzare l'ipotesi che lo stesso virus sia l'agente eziologico responsabile della glomerulonefrite crioglobulinemica. In tal caso il **virus C** infetterebbe le cellule epatiche in prima istanza; successivamente in una frazione di epatopazienti HCV-positivi la replicazione virale nei linfociti B indurrebbe l'attivazione di cloni cellulari B linfocitari che produrrebbero grandi quantità di fattore reumatoide IgM di tipo monoclonale (k) nella crioglobulinemia di tipo II e di tipo policlonale nella crioglobulinemia di tipo III.

In conclusione, la persistenza di un'**infezione virale cronica persistente** (virus B dell'epatite, virus di Epstein-Barr, virus C dell'epatite) sarebbe responsabile dell'attivazione di cloni linfocitari B che produrrebbero grandi quantità di fattore reumatoide IgM. La recente evidenza del virus C dell'epatite nel crioprecipitato e nelle biopsie renali dei pazienti dimostra che lo stesso virus presente negli immunocomplessi crioprecipitanti (IgG, IgMk), sarebbe responsabile delle lesioni glomerulari e che l'IgMk avrebbe una specifica affinità per alcune strutture renali.

L'**ipocomplementemia**, la **ridotta capacità del siero di solubilizzare gli immunocomplessi circolanti** e la **ridotta funzione fagocitaria del sistema reticoloendoteliale** sono i fattori che contribuiscono alla persistenza in circolo degli immunocomplessi, che raggiungono elevati livelli e precipitano nel tessuto renale. È frequente osservare nelle biopsie renali di questi pazienti infiltrati monocitari che contengono le crioglobuline; essi esprimono una reazione dell'organismo che, tuttavia, non è in grado di far fronte all'abnorme produzione di crioglobuline.

Dagli studi di immunogenetica si evidenzia un possibile ruolo dell'HLA-DRB1 nell'influenzare il decorso della crioglobulinemia mista. È stato osservato che a seguito dell'infezione del virus C dell'epatite il rischio di sviluppare la malattia è più alto nei soggetti con HLA-DRB1*11, al contrario la presenza del DRB1*15 avrebbe un ruolo protettivo nei confronti del coinvolgimento renale nei pazienti crioglobulinemici.

SINTOMATOLOGIA

Le manifestazioni cliniche sono rappresentate da porpora cutanea, localizzata in particolar modo agli arti inferiori, alle natiche e alla parte inferiore dell'addome (Fig. 7.117, DVD), artralgie, dolori addominali e astenia.

La **porpora cutanea** è intermittente, non pruriginosa; alcune volte compare anche al volto e agli arti superiori. Le manifestazioni purpuriche si ripetono nel corso degli anni e ogni volta lasciano dei reliquati sulla cute (iperpigmentazioni), talvolta associati a ulcere cutanee dei malleoli interni ed esterni. Le manifestazioni purpuriche durano 3-10 giorni e sono più frequenti durante il periodo invernale; tuttavia non è stata dimostrata una chiara correlazione tra la comparsa della porpora e le basse temperature.

Le **artralgie** sono presenti all'esordio della malattia e possono avere un carattere intermittente. Esse interessano le articolazioni degli arti inferiori (caviglie e ginocchia) e superiori (mani, polsi, gomiti). Non sono presenti rigidità articolare, arrossamento ed edema articolare. Raramente residuano deformità articolari o alterazioni radiologiche.

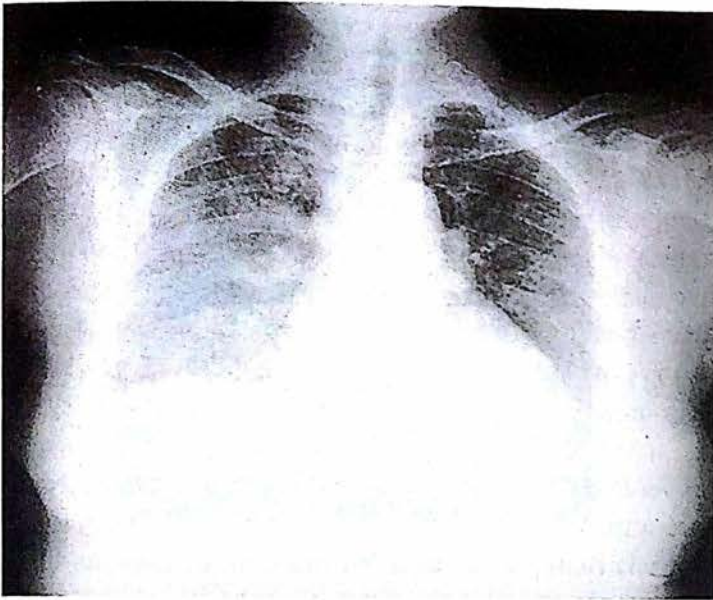


Figura 7.118 Aspetto reticolonodulare del parenchima polmonare di destra e della base polmonare di sinistra da interstiziopatia in paziente con glomerulonefrite crioglobulinemica.

Nel 20% dei pazienti si possono osservare episodi gravi di *coliche addominali*, che sono la conseguenza di una vascolite intestinale.

La crioglobulinemia può causare anche una *compromissione polmonare* per cui alcuni pazienti possono presentare crisi asmatiche, emottisi, pleurite e raramente un'insufficienza respiratoria acuta. L'esame radiologico del torace evidenzia il caratteristico polmone da crioglobulinemia (Fig. 7.118).

L'*epatosplenomegalia* è, insieme alla porpora, l'unico referto positivo all'esame obiettivo. L'entità dell'epatosplenomegalia è variabile nei pazienti ma permanente e non dolente. Raramente si può osservare un violento dolore splenico, espressione di un infarto.

La *neuropatia periferica*, caratterizzata da formicolii e parestesie agli arti superiori e inferiori, è la conseguenza di una vascolite che interessa i *vasa nervorum*. Essa si osserva nell'8-50% dei pazienti con crioglobulinemia mista essenziale.

Il *coinvolgimento renale*, presente in particolar modo nelle crioglobulinemie miste essenziali, è caratterizzato da una glomerulonefrite proliferativa diffusa che si manifesta con microematuria e/o proteinuria, sporadicamente con una sindrome nefritica acuta (episodio di macroematuria) o con una sindrome nefrosica. In entrambi i casi possono essere presenti ipertensione arteriosa e incremento della creatininemia. La sindrome nefritica si può osservare nel 20-30% dei casi e può essere complicata da oligoanuria nel 5% dei casi. La sindrome nefrosica è presente nel 20% dei pazienti. L'ipertensione arteriosa si osserva nell'80% dei pazienti. La glomerulonefrite è più frequente nella crioglobulinemia di tipo II. I segni della nefropatia compaiono dopo alcuni mesi o anni dall'inizio della malattia e alcune volte possono svilupparsi in concomitanza.

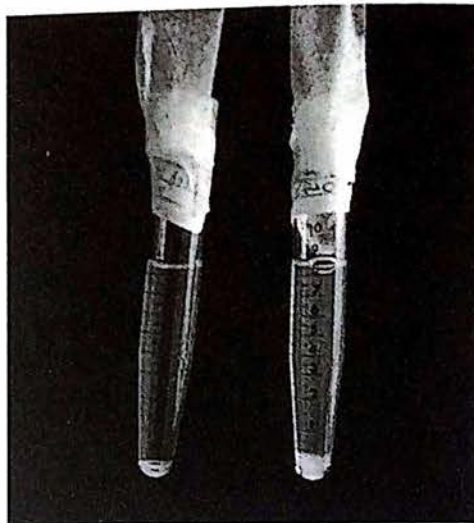
DATI DI LABORATORIO

Il dato di laboratorio più caratteristico è la presenza di *crioglobuline* che intorbidano il siero o precipitano al fondo della provetta (Fig. 7.119) quando il campione di siero è lasciato a 4 °C per 5 giorni (periodo stabilito a livello internazionale da tutti i gruppi di studio). Il crioprecipitato dopo lavaggio è trattato con tampone acido per separare le due globuline che lo compongono e successivamente dosato con la soluzione del biureto.

La quantità di crioglobuline varia nei singoli pazienti durante il corso della malattia. Non esiste una correlazione tra la quantità di crioglobuline e l'entità delle manifestazioni cutanee, articolari e renali perché si è rilevato che la compromissione di questi organi può essere notevole anche in presenza di una piccola quantità di crioglobuline circolanti.

In alcuni casi si può riscontrare una criofibrinogenemia in cui la precipitazione della crioglobulina si associa a quella del fibrinogeno.

Figura 7.119 Depositi di crioglobuline al fondo della provetta dopo centrifugazione.



È necessario sottolineare che per poter evidenziare le crioglobuline si deve praticare il prelievo con una siringa calda e mettere subito il campione di sangue in un termostato a 37 °C onde evitare la precipitazione delle crioglobuline che alcune volte avviene molto rapidamente. Il siero deve essere successivamente separato dal coagulo mediante l'uso di una centrifuga riscaldata a 37 °C. Infine il siero deve essere trasferito in una provetta speciale graduata che resterà in frigorifero a 4 °C per 5 giorni. Dopo tale periodo il siero viene centrifugato a freddo e il crioprecipitato misurato con due modalità:

- a) valutazione quantitativa del crioprecipitato nella provetta graduata;
- b) dosaggio delle crioglobuline con il metodo del biureto.

La **caratterizzazione del crioprecipitato** si esegue con l'immuno elettroforesi e l'immunodiffusione. La crioglobulinemia mista è costituita da un'IgG policlonale e un'IgM (generalmente IgMk) monoclonale.

Si può osservare nel crioprecipitato di questi pazienti la presenza di **anticorpi contro alcuni virus** (C e B dell'epatite, Epstein-Barr) e il rispettivo RNA virale. Il virus C dell'epatite è il più frequente. A questo dato di laboratorio si possono associare alterazioni dei test funzionali epatici (incremento delle transaminasi e della bilirubina). La biopsia epatica evidenzia sia forme di epatite cronica attiva, con infiltrati di cellule mononucleate negli spazi periportal, che di cirrosi e vasculite. Nel siero si osservano **bassi livelli di C4, C3 e CH50** per un'attivazione della via classica del complemento.

Gli esami nefrologici mostrano nella gran parte dei casi valori normali di creatinemia sierica, microematuria e proteinuria giornaliera variabile. In alcuni casi i valori di proteinuria superano i 3 g nelle 24 ore.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

Il danno renale nella crioglobulinemia mista essenziale è particolarmente glomerulare, mentre più raro è il coinvolgimento vascolare.

Al **microscopio ottico** le lesioni glomerulari caratteristiche sono una diffusa proliferazione cellulare endocapillare, la presenza di granulociti neutrofili e alcune volte di monociti nei capillari glomerulari, la duplicazione delle membrane basali e voluminosi depositi intracapillari PAS-positivi. L'aspetto è sovente quello di una **glomerulonefrite membrano-proliferativa**.

La proliferazione cellulare interessa sia le cellule endoteliali che quelle mesangiali; a essa si aggiunge la componente infiammatoria (granulociti e monociti) che assume un particolare rilievo nella glomerulonefrite crioglobulinemica, specialmente nei casi in fase attiva di malattia.

La presenza di voluminosi *trombi intracapillari*, simili a quelli che si osservano nella glomerulonefrite lupica e nella macroglobulinemia di Waldenström, è un altro aspetto caratteristico della forma crioglobulinemica (Fig. 7.120, DVD e Fig. 7.121, DVD). Questo materiale corrisponde ai depositi di crioglobuline che si evidenziano con l'immunofluorescenza. Molte volte occupano tutto il lume dei capillari.

La duplicazione delle membrane basali (*doppio contorno*), come si osserva nella glomerulonefrite membrano-proliferativa idiopatica, è data dall'interposizione dei monociti tra la membrana basale e le cellule endoteliali che, producendo materiale simil-membrana, costituiscono il doppio contorno.

L'espressione di queste lesioni può essere variabile per cui la glomerulonefrite crioglobulinemica può presentare un aspetto proliferativo prevalentemente endocapillare, mesangiale o membrano-proliferativo.

La parete dei vasi presenta processi infiammatori con *necrosi fibrinoide*.

L'*immunofluorescenza* mostra prevalenti depositi di IgM, con quote variabili di IgG, C3, C4 e fibrinogeno sia all'interno dei lumi (trombi) sia nelle membrane basali (Fig. 7.122, DVD); nelle forme con prevalente proliferazione mesangiale i depositi sono localizzati nel mesangio.

La *microscopia elettronica* identifica due aspetti morfologici peculiari:

- a) la presenza di monociti nel lume dei capillari che contribuiscono all'occlusione dei vasi: inoltre si interpongono nello spessore delle membrane basali e sono responsabili della duplicazione delle pareti dei capillari (*aspetto a doppio contorno*);
- b) i depositi glomerulari che possono presentare diversi aspetti: granulare, cilindrico-anulare e a impronta digitale. L'aspetto ultrastrutturale dipende dalla composizione del crioprecipitato e dalla proporzione delle due componenti. Quando la componente monoclonale e quella policlonale sono quantitativamente in equilibrio i depositi presentano una struttura cilindrico-anulare, mentre quando prevale l'una o l'altra i depositi assumono la figura di impronte digitali.

L'*interstizio* e i *tubuli* in genere non presentano lesioni specifiche; tuttavia è frequente il riscontro di infiltrati interstiziali in sede periglomerulare e perivasale costituiti da linfociti T e monociti che partecipano attivamente alla progressione del danno renale.

I *vasi* sono interessati nel 5-30% dei casi e presentano nelle loro pareti infiltrati e necrosi fibrinoide. Si possono riscontrare trombi intraluminali che sono costituiti dalle crioglobuline. Il danno vascolare si associa nella maggior parte dei casi a una marcata lesione glomerulare.

DIAGNOSI

La glomerulonefrite crioglobulinemica è diagnosticata sulla base di una sintomatologia clinica quale la *porpora agli arti inferiori*, i *dolori articolari*, le *coliche addominali*, le *parestesie all'estremità degli arti* e un *coinvolgimento renale* di lieve o grave entità che è dato prevalentemente da una glomerulonefrite membrano-proliferativa. La *biopsia renale* è necessaria per differenziare questa forma dalla glomerulonefrite idiopatica. Nella glomerulonefrite crioglobulinemica si osservano *trombi intraluminali* nei capillari glomerulari, proliferazione endocapillare, *ispessimento della membrana basale con un doppio contorno* più evidente che nella forma primitiva e una vasculite delle arterie renali di piccolo e medio calibro.

I dati di laboratorio più importanti sono: presenza di *crioglobuline* (tipo II) in circolo, bassi livelli di complemento, presenza di *virus C dell'epatite*.

COMPLICANZE

Durante il decorso della malattia si possono osservare riacutizzazioni della crioglobulinemia che si manifestano con un aggravamento della sintomatologia generale e una sindrome nefritica. Ciò è dovuto a una massiva precipitazione delle crioglobuline sia nei capillari della cute e degli altri organi sia nei glomeruli. Le complicanze generali sono:

- a) *porpora* estesa al tronco e agli arti inferiori e superiori con eventuale comparsa di necrosi all'estremità delle dita;
- b) *parestesie* alle dita per coinvolgimento dei *vasi nervorum*;

- c) **addome acuto** per una vascolite intestinale ed eventuali necrosi di un segmento intestinale;
- d) **grave insufficienza** respiratoria per esteso coinvolgimento polmonare. La sindrome nefritica può complicarsi con insufficienza renale acuta responsiva al trattamento corticosteroidico e immunosoppressivo associato a plasmaferesi. La progressione verso l'insufficienza renale cronica terminale è meno frequente che in passato, anche nei pazienti con molte riacutizzazioni, perché la terapia ha un effetto benefico. È riportato che solo il 10% dei pazienti sviluppa un'uremia cronica. Le cause più frequenti di morte sono le vascoliti sistemiche, le infezioni, gli incidenti cardiovascolari e cerebrali.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

La crioglobulinemia mista essenziale o tipo II viene diagnosticata generalmente tra la 4^a e 6^a decade di vita, ma i primi sintomi della malattia compaiono anche 10-20 anni prima.

I segni della glomerulonefrite crioglobulinemica appaiono alcuni mesi dopo la comparsa della malattia e persistono spesso con una semplice microematuria e/o proteinuria. Durante il **decorso clinico** la nefrite può presentare **episodi di macroematuria** in occasione delle riacutizzazioni della malattia, con presenza o meno di insufficienza renale acuta, che può successivamente regredire nel 30% o progredire verso l'uremia cronica nel 10% dei casi. Inoltre nel corso della malattia può comparire anche una **sindrome nefrosica** quando la proteinuria è elevata (>3 g/die). Nel 30% dei pazienti la malattia è caratterizzata solo da microematuria e proteinuria e ha un decorso indolente senza progredire verso l'insufficienza renale cronica.

Una mortalità del 30% per **cause extrarenali** (infezioni, complicanze cardiovascolari, insufficienza epatica e neoplasie) si osserva nei pazienti senza nefropatia dopo 10 anni di malattia. Una frequenza analoga si osserva nei pazienti con glomerulonefrite crioglobulinemica; ciò significa che la comparsa della nefropatia non è correlata con una prognosi peggiore.

I tre quadri morfologici individuati alla biopsia renale sono correlabili con la sintomatologia clinica. I pazienti con glomerulonefrite crioglobulinemica, che hanno una notevole essudazione di polimorfonucleati e monociti e numerosi trombi, presentano una sindrome nefritica con oligoanuria. In questi casi il quadro clinico tende per lo più alla risoluzione.

I pazienti con spiccata essudazione monocitaria a cui si associano proliferazione mesangiale e assenza di trombi presentano microematuria e proteinuria, talora con carattere nefrosico; il decorso clinico è indolente.

Infine, un quadro clinico caratterizzato da sole anomalie urinarie presenta al referto immunoistologico solo una lieve proliferazione mesangiale. Anche in questi casi la prognosi renale è buona.

TERAPIA

Il trattamento sintomatico con ACE-inibitori associati o meno a sartanici è indicato in tutti i pazienti. Quale terapia anti-HCV sono utilizzati l'**interferone α** (IFN- α) per via parenterale da solo o associato alla **ribavirina**.

Nei pazienti con proteinuria di grado moderato e deterioramento della funzione renale progressivo ma non rapido, la terapia per l'infezione da virus C prevede l'utilizzo di IFN- α standard 3 MU tre volte a settimana o interferone- α pegilato alla dose di 1.5 μ g/kg/settimana per almeno 12 mesi.

L'**IFN- α** ha effetto sulla viremia e migliora la sintomatologia extrarenale. Gli effetti avversi legati a dosaggi troppo elevati comprendono sintomi simil-influenzali gravi, disturbi psichiatrici, ipotiroidismo e raramente proteinuria.

Il dosaggio della **ribavirina** (15 mg/kg/die) va adattato sulla base della funzionalità renale o per raggiungere la concentrazione plasmatica ottimale di 10-15 mmol/l. Il principale effetto collaterale è rappresentato dall'emolisi e può essere necessaria terapia di supporto con eritropoietina.

Nei pazienti con proteinuria in range nefrosico e/o deterioramento della funzione renale rapidamente progressivo è necessario intervenire con farmaci immunosoppressori. La terapia anti-HCV è uguale a quella già considerata per i pazienti con proteinuria moderata e deterioramento della funzione renale progressivo ma non rapido mentre la terapia sintomatica si avvale, oltre che di ACE-inibitori e sartanici, anche della furosemide.

Nelle forme con **sindrome nefrosica HCV-negativa** si può effettuare una **terapia steroidea** (prednisone 1 mg/kg/die) per 2 mesi e dopo ridurre gradualmente il dosaggio.

Nella **fase acuta** sono utili sedute di **plasmaferesi** (3 l di plasma 3 volte/settimana per 2-3 settimane) e boli di **metilprednisolone** ev alla dose di 0,5-1 g/die per 3 giorni consecutivi seguiti da prednisone per via orale alla dose 60 mg/die da ridurre progressivamente nei successivi 2-3 mesi.

Le ultime evidenze suggeriscono che è preferibile utilizzare il **rituximab**, un anticorpo monoclonale anti-CD20, rispetto alla ciclofosfamide in quanto altrettanto efficace nel bloccare la produzione di crioglobuline ma meglio tollerato e inoltre sembrerebbe non facilitare la replicazione del virus C.

Il rituximab va somministrato per 4 settimane alla dose di 375 mg/m²/settimana con la possibilità di praticare infusioni successive se si verificano recidive a breve termine. Come alternativa la ciclofosfamide va utilizzata a dosi di 2 mg/kg/giorno per 2-4 mesi.

È necessario trattare i pazienti con infezione da virus C candidati al trapianto renale con IFN- α in quanto il controllo della viremia è importante nel post-trapianto sia per l'epatopatia che per la glomerulonefrite associata.

GLOMERULONEFRITE CRIOGLOBULINEMICA

Definizione

Sindrome clinica caratterizzata dalla presenza di crioglobuline, porpora cutanea, artralgie, compromissione polmonare, dolori addominali, epatosplenomegalia, neuropatia periferica e coinvolgimento renale di entità variabile.

Eziopatogenesi

Alterazione strutturale dell'Ig (manca acido sialico).



Precipitazione dell'Ig a bassa temperatura.



Produzione dell'IgM di tipo monoclonale (attività reumatoide).



ACE-inibitori e/o sartanici come terapia sintomatica.

IgM reagisce con l'epitopo dell'IgG e forma IC.

Ag identificato: HCV, HBV, virus di Epstein-Barr.

Deposizione dell'IC a livello renale.

Persistenza dell'IC: ridotta solubilizzazione (ipoC), ridotta funzione fagocitaria del sistema reticoloendoteliale.

Sintomatologia generale

Porpora cutanea: ripetuti episodi agli arti inferiori e alle natiche, iperpigmentazione, ulcere cutanee.

Artralgie intermittenti: caviglie, ginocchia.

Coliche addominali.

Compromissione polmonare (crisi asmatiche, emottisi).

Neuropatia periferica (formicolii, parestesie).

Epatosplenomegalia.

Sintomatologia renale

Microematuria e/o proteinuria; sindrome nefritica (20-30%) con oligoanuria (5%); sindrome nefrosica (20%); ipertensione arteriosa (80%).

(segue)

(continua)

Dati di laboratorio

Presenza di crioglobuline (criocrito); anticorpi per HCV, HBV, EBV, mRNA specifico; incremento delle transaminasi e della bilirubina; creatininemia (normale o elevata); microematuria e/o proteinuria; proteinuria >3 g/die.

Biopsia renale

MO: glomerulonefrite proliferativa mesangiale, glomerulonefrite membrano-proliferativa, depositi sottoepiteliali PAS-positivi, voluminosi trombi intracapillari.

IMF: depositi di IgG, IgM, C3, C4, fibrina.

ME: presenza di monociti nel lume dei capillari che si interpongono anche tra la membrana basale e le cellule endoteliali e che producono materiale simil-membrana (doppio contorno), depositi granulari, cilindrico-anulari, a impronta digitale.

Decorso clinico

Microematuria e/o proteinuria; episodi di macroematuria; sindrome nefrosica; insufficienza renale cronica; mortalità per cause extrarenali (30%).

Terapia

IFN- α (3 MU $\times$ 3 volte alla settimana) e ribavirina (15 mg/kg/die) $\times$ 12 mesi.

Nella fase acuta:

- Metilprednisolone (1 g $\times$ 3 gg).
- Prednisone (0,5 mg/kg/die).
- Rituximab (375 mg/m²/settimana $\times$ 4 sett.).
- Ciclofosfamide (2 mg/kg/die).
- Plasmaferesi o crioferesi.

Glomerulopatie nel corso di paraproteinemie

Alla base di queste malattie vi è un' **abnorme produzione monoclonale di un'immunoglobulina o di una sua catena, pesante o leggera, causata da una sindrome proliferativa che interessa i linfociti B**. In una percentuale variabile, a seconda della paraproteinemia, si può osservare una compromissione renale acuta o cronica (Tab. 7.22).

NEFROPATIA DA MIELOMA MULTIPLO

Definizione

Il mieloma multiplo è una neoplasia del midollo osseo caratterizzata da una **proliferazione abnorme di un clone linfoplasmacellulare (discrasia plasmacellulare)** con abbondante produzione e presenza in circolo di una **paraproteina** (IgG, IgA, IgD, IgE) (componente M) e/o un eccesso di catene leggere (κ o λ) o pesanti che sono eliminate con le urine. Nel 20% dei casi la **proteinuria di Bence Jones** è presente all'esordio della malattia mentre nel 60-80% compare durante il decorso. La sua precipitazione a livello tubulare causa la nefropatia da mieloma nel 50% dei casi.

Tabella 7.22 Danno renale in corso di paraproteinemia

• Danno renale acuto reversibile – Nefropatia da mieloma • Danno renale cronico – Nefropatia da mieloma – Infiltrato plasmacellulare – Amiloidosi da catene leggere	• Proteinuria e sindrome nefrosica – Amiloidosi da catene leggere – Malattie delle catene leggere e/o pesanti • Disfunzione del tubulo prossimale – Sindrome di Fanconi nel mieloma
--	---

Epidemiologia

L'**incidenza** annuale del mieloma multiplo è di 20-40 casi per milione; è colpito prevalentemente il sesso maschile a partire dalla quinta decade. Il mieloma multiplo rappresenta il 10% di tutte le neoplasie ematologiche maligne. La paraproteina più frequente è l'IgG (54% dei casi), poi l'IgA (24% dei casi), le catene leggere (20%) e l'IgD (1%); raramente l'IgE. In alcuni casi la comparsa del mieloma è preceduta da una gammopatia monoclonale di incerto significato, che è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza a livello sierico di una paraproteina monoclonale, in assenza di mieloma o di altra discrasia plasmacellulare. Dopo i 70 anni il 3% degli individui normali presenta questa anomalia sierica che si trasforma in mieloma in circa il 16% dei casi. Per questo motivo è necessaria una sorveglianza annuale clinica e biochimica dei soggetti con gammopatia monoclonale di incerto significato.

L'interessamento renale si osserva nel 40% dei casi e solo in pazienti con proteinuria di Bence-Jones.

Eziopatogenesi

Lo sviluppo del mieloma multiplo può essere causato da diversi fattori quali le mutazioni geniche, l'attivazione di oncogeni, un'abnorme produzione di citochine, tra cui l'interleuchina-6 che è quella maggiormente implicata perché regola la crescita e la sopravvivenza delle plasmacellule mielomatose.

I meccanismi attraverso cui le paraproteine e le catene leggere possono causare un danno renale non sono ancora ben chiari, ma è importante conoscere il **metabolismo renale delle catene leggere**.

Le catene leggere sono prodotte dalle plasmacellule del midollo osseo in lieve eccesso rispetto a quelle presenti in circolo. La quantità in eccesso, che nel soggetto normale è 0,9 g/24 ore, raggiunge 85 g/24 ore nel paziente con mieloma. Normalmente le catene leggere, per il loro basso peso molecolare e il favorevole punto isoelettrico, passano attraverso il filtro glomerulare e sono riassorbite a livello tubulare prossimale (processo di endocitosi mediato da un recettore) dove sono degradate dagli enzimi lisosomiali delle cellule tubulari. La capacità metabolica massima del tubulo è di 30 g/24 ore. Il processo di riassorbimento è altamente efficiente perché si ritrovano nelle urine solo piccole quantità di catene leggere (50 mg/24 ore). Nelle malattie linfoproliferative, come lo stesso mieloma, quando vi è un'eccessiva produzione di catene leggere (che può arrivare sino a 85 g/24 ore), il meccanismo di riassorbimento viene rapidamente saturato ed esse compaiono nelle urine in quantità patologica (proteinuria di Bence-Jones).

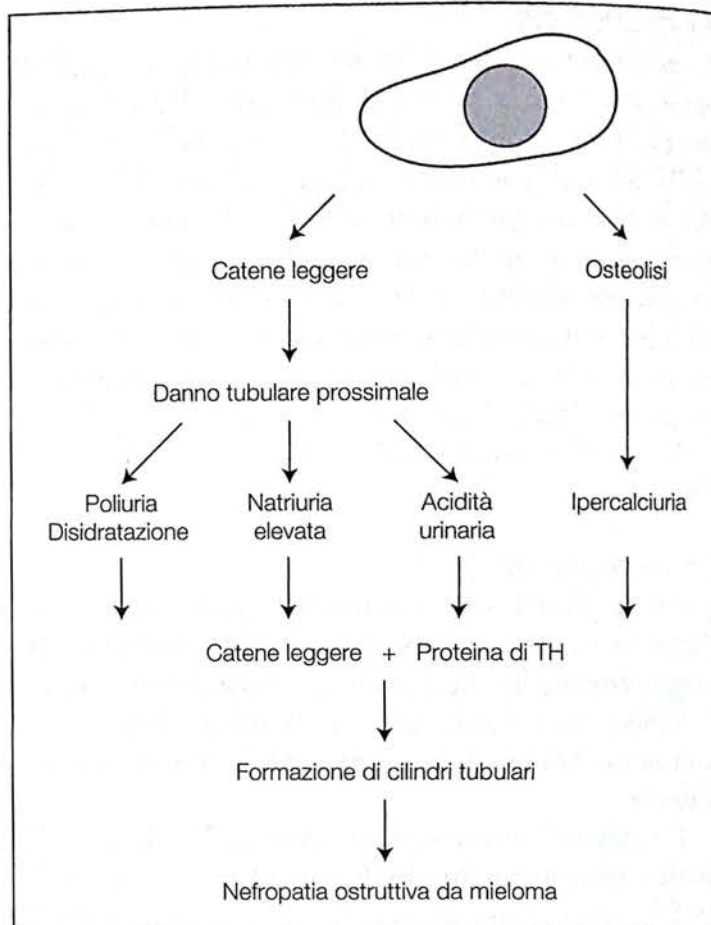
Fattori concomitanti

L'enorme eliminazione urinaria di catene leggere non necessariamente determina un danno renale; pertanto si ritiene che siano necessari **fattori concomitanti** quali la **tossicità diretta delle catene leggere**, la loro **precipitazione nel lume dei tubuli** e infine la **deposizione nelle strutture renali**.

La **tossicità diretta** è considerata il meccanismo principale responsabile del danno tubulare perché nei modelli sperimentali è stato dimostrato che le catene leggere (anomali) determinano alterazioni degenerative delle cellule tubulari, che sono responsabili del ridotto riassorbimento di glucosio e bicarbonato, della ridotta capacità di acidificazione, della produzione di ammonio e degli alterati meccanismi di trasporto tubulare. Resta tuttavia da chiarire perché solo alcune catene leggere sono nefrotossiche. Il tipo di catena non ha importanza perché si è visto che nella pratica clinica le disfunzioni tubulari sono causate dalle catene leggere sia κ sia λ . Il punto isoelettrico (pI) delle catene leggere che può variare molto (da 3,5 a 9), è stato considerato in passato un fattore determinante, ma ciò non è stato confermato negli studi successivi.

L'elevata presenza di catene leggere nelle urine e l'ipercalcemia, conseguente all'osteolisi, sono responsabili del danno tubulare prossimale cui consegue poliuria e disidratazione (Fig. 7.123). L'arrivo di urine a **elevata concentrazione di catene leggere** nel tubulo distale e la presenza della **proteina di Tamm-Horsfall** sintetizzata nel tratto ascendente dell'ansa di Henle contribuiscono alla costituzione di cilindri ostruenti il tubulo distale con successiva dilatazione, rottura della membrana basale e una reazione macrofagica circostante.

Figura 7.123 Fattori che favoriscono la precipitazione delle catene leggere e della proteina di Tamm-Horsfall (TH), nonché la formazione dei cilindri tubulari nella nefropatia da mieloma.



L'altro meccanismo responsabile del danno renale è la deposizione delle catene leggere sotto forma di materiale amiloide (amiloidosi AL) in alcune strutture renali (mesangio, membrana basale glomerulare e tubulare, parete vascolare); in tal caso è presente una proteinuria nefrosica (>3 g/die).

I depositi fibrillari di amiloide AL sono costituiti da porzioni di catene λ (regione variabile) che provengono dalla proteolisi.

Fattori precipitanti sono:

- la ridotta perfusione renale conseguente a processi infiammatori febbrili e disidratazione;
- l'uso degli antinfiammatori non steroidei che, inibendo la ciclo-ossigenasi, riducono la produzione di prostaglandine vasodilatatrici;
- sostanze radiologiche di contrasto;
- l'ambiente urinario acido (pH 4,8-6), che spiega perché una stessa catena leggera possa diventare nefrotossica a seconda delle condizioni ambientali;
- un'elevata concentrazione di Na e Ca urinari può favorire la precipitazione delle catene leggere.

Fattori favorenti sono:

- anomalie strutturali del tessuto renale;
- alterato peso molecolare e glicosilazione delle catene leggere;
- anomalie strutturali delle catene leggere dopo chemioterapia.

Sintomatologia

La **proteinuria** è il rilievo più frequente; essa è di lieve o media entità ed è costituita da catene leggere; in alcuni casi è elevata (20 g/24 ore) senza la comparsa di una sindrome nefrosica perché non vi è un'abbondante albuminuria. Può associarsi una microematuria. La proteinuria è presente con frequenza diversa nei vari tipi di mieloma: IgG: 60%; IgA: 70%; IgD: 92%; mieloma da catene leggere: 100%.

La **sindrome nefrosica** compare quando l'eliminazione urinaria delle catene leggere si associa a elevata albuminuria. In questi casi è presente un grave danno glomerulare. La comparsa di una sindrome nefrosica è un segno prognostico sfavorevole perché significa che è in atto una notevole deposizione di catene leggere responsabili di un'amiloidosi, oppure che è presente una malattia delle catene leggere.

La frequenza dell'**amiloidosi** è del 5-10% nei casi di mieloma. I precursori proteici dell'amiloidosi associata a mieloma sono le catene leggere, prevalentemente quelle lambda. Le sedi di deposizione del materiale amiloide sono analoghe a quelle della forma primaria AL: rene, cuore, lingua, fegato, intestino, muscoli, scheletro, surreni. In questi pazienti si osserva una rapida progressione verso l'uremia terminale e una peggiore sopravvivenza (6 mesi) rispetto ai pazienti con solo mieloma (18 mesi).

Le **disfunzioni tubulari** sono causate dall'eccessivo passaggio delle catene leggere attraverso il filtro glomerulare e dal conseguente effetto dannoso sulle cellule tubulari.

Le alterazioni del tubulo prossimale sono responsabili della sindrome di Fanconi, che è caratterizzata da poliuria, glicosuria, aminoaciduria, fosfaturia, lisoziuria e acidosi tubulare. Talvolta la sindrome di Fanconi precede di alcuni anni la comparsa del mieloma, pertanto è consigliabile, quando ci si trova di fronte a pazienti con tale sintomatologia, indagare sulla presenza di una paraproteina nel siero e procedere alla ricerca della proteina di Bence-Jones nelle urine.

L'**insufficienza renale acuta** è la complicanza più frequente nel mieloma (8-30% dei casi) e nel 50-70% dei pazienti è la prima manifestazione clinica della malattia. Nell'80-90% dei casi la precipitazione di catene leggere nei tubuli è responsabile dell'insufficienza renale acuta, mentre nel 10-20% dei pazienti contribuiscono l'uso dei farmaci nefrotossici, l'uricuria elevata, l'ipercalcemia, la disidratazione, l'infiltrazione plasmacellulare e la nefrolitiasi. La disidratazione può conseguire alla febbre elevata per infezioni in atto, all'uso della terapia citotossica che causa nausea e vomito, alla somministrazione dei mezzi di contrasto e alla poliuria secondaria a ipercalcemia e iperuricemia (vedi Fig. 7.123).

L'insufficienza renale acuta è più frequente nei mielomi a catene leggere rispetto ai mielomi IgD (92%), IgG (60%), IgA (70%). La ripresa della funzione renale è maggiore nei casi in cui non persiste un danno renale (creatininemia elevata). La sopravvivenza è maggiore in quelli che recuperano la funzione renale.

Fattori reversibili dell'insufficienza renale acuta sono la disidratazione, l'ipercalcemia e l'iperuricemia, le infezioni, i farmaci e i mezzi di contrasto.

Fattori irreversibili sono la deposizione non organizzata di catene leggere, l'amiloidosi e l'infiltrazione plasmacellulare.

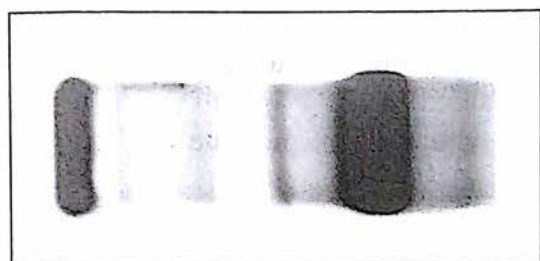
L'**insufficienza renale cronica** si osserva nel 30-60% dei pazienti con mieloma e nel 50% di questi casi il mieloma viene diagnosticato per la prima volta. I fattori responsabili sono analoghi a quelli dell'insufficienza renale acuta, tuttavia l'infiltrazione plasmacellulare e l'amiloidosi sono quelli che giocano il ruolo principale. La progressione del danno renale è graduale e la sopravvivenza è molto breve (un anno). La chemioterapia, eseguita nei pazienti con creatininemia inferiore a 10 mg/dl, può contribuire a rallentare il decorso clinico.

La **calcolosi urinaria** consegue alle elevate uricemia e calciuria che presentano questi pazienti. L'iperuricemia è dovuta all'alto turnover degli acidi nucleici e alla chemioterapia. L'ipercalcemia consegue all'aumentato riassorbimento osseo dovuto agli osteoclasti che sono attivati dagli infiltrati linfoplasmacellulari.

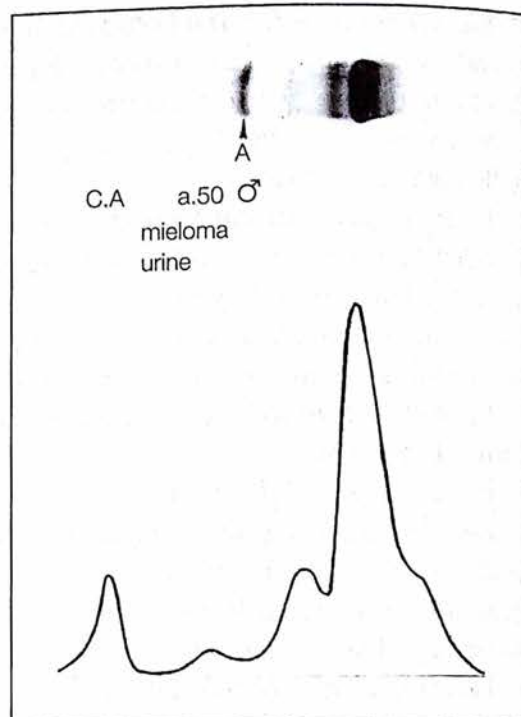
Dati di laboratorio

Gli **esami generali** rilevano quattro indici importanti:

1. aspirato midollare contenente plasmacellule (>20% o, se <20%, di origine monoclonale);
2. paraproteinemica (picco M all'elettroforesi) (Fig. 7.124A) con eventuale protidemia elevata;
3. proteina di Bence-Jones nelle urine (Fig. 7.124B);
4. lesioni litiche a livello scheletrico. Almeno due di questi quattro indici devono essere presenti per la diagnosi.



A



B

Figura 7.124 Tracciato elettroforetico di siero (A) e urine (B) in un caso di mieloma IgG.

Inoltre sono presenti **anemia**, **VES elevata**, **iperuricemia** e **ipercalcemia**. Il **picco M all'elettroforesi** è localizzato in differente posizione nel tracciato elettroforetico a seconda del tipo di mieloma. L'immuno-elettroforesi dimostra un doppio arco dell'Ig interessata di cui uno corrisponde alla paraproteina prodotta dal clone cellulare anomalo.

Gli **esami nefrologici** evidenziano un **elevato valore della creatininemia e dell'azotemia** quando il danno renale è notevole; sono presenti **iperuricuria** e **ipercalciuria**. È importante dosare la proteina di Bence-Jones nelle urine perché un incremento può indicare un andamento più aggressivo della malattia oppure una riacutizzazione. Una riduzione indica una risposta positiva alla chemioterapia.

La radiografia dello scheletro evidenzia la **presenza di aree osteolitiche** localizzate particolarmente al cranio (Fig. 7.125), nel bacino e ai corpi vertebrali ma anche a carico delle ossa lunghe degli arti superiori e inferiori.

L'esame ecografico evidenzia nel 30% dei casi un aumento di volume dei reni con maggiore ispessimento del parenchima.

La biopsia renale è indicata nei pazienti con insufficienza renale acuta progressiva o con sindrome nefrosica perché è utile ai fini della diagnosi, della prognosi e della terapia.

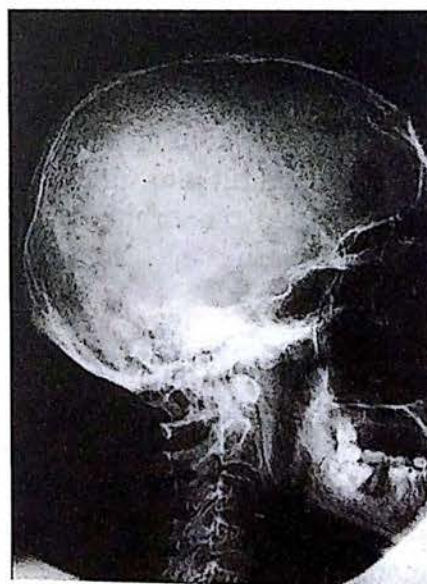


Figura 7.125 Radiografia del cranio: presenza di aree osteolitiche in sede frontale e parietale in un caso di mieloma IgG.

Referto della biopsia renale

Al *microscopio ottico* i quadri patologici che si possono osservare nel rene mielomatoso sono:

1. infiltrati linfoplasmacellulari;
2. lesioni causate dalla precipitazione delle catene leggere;
3. lesioni derivanti dalla deposizione di paraproteine, catene leggere e amiloide.

L'*infiltrazione linfoplasmacellulare* del parenchima renale si osserva nel 2-10% dei pazienti con mieloma. Essa è localizzata prevalentemente nell'interstizio ed è costituita da abbondanti plasmacellule neoplastiche e da una componente infiammatoria (linfociti e monociti).

La *precipitazione delle catene leggere* è responsabile del rene da mieloma che è caratterizzato da atrofia delle cellule tubulari, dilatazione dei tubuli con presenza di voluminosi cilindri costituiti dalle stesse catene leggere e circondati da cellule giganti multinucleate. I cilindri sono densi con aspetto lamellare e rime di frattura; sono intensamente eosinofili, PAS-positivi e tioflavina T-positivi (Figg. 7.126-7.128, DVD).

Essi sono localizzati prevalentemente nei tubuli distali e collettori ma possono formarsi anche in altri tratti del tubulo. Le cellule giganti multinucleate che circondano i cilindri sono monociti e/o macrofagi. I cilindri possono aumentare di volume con la deposizione di altre catene leggere; essi schiacciano l'epitelio tubulare che si appiattisce e dilatano enormemente i tubuli; frequentemente si può osservare la rottura della membrana basale con diffusione del materiale nell'interstizio dove si instaura una flogosi cronica.

Le restanti cellule tubulari mostrano atrofie, fenomeni di degenerazione vacuolare, presenza di gocce ialine nel citoplasma e necrosi. Il grado di atrofia e degenerazione tubulare si correla con la gravità dell'insufficienza renale e con l'evoluzione della malattia.

L'interstizio può presentare edema, infiltrato, flogosi acuta e/o cronica, fibrosi più o meno diffusa.

L'interessamento tubulare e interstiziale è notevole e contrasta con la scarsità delle lesioni nei glomeruli che alcune volte possono essere normali.

Le lesioni derivanti dalla *deposizione di paraproteine* e catene leggere saranno trattate più avanti, nel paragrafo "Glomerulopatia da depositi di catene leggere".

L'*immunofluorescenza* evidenzia nei cilindri la presenza di catene leggere monoclonali (più frequentemente di tipo K, immunoglobuline, proteina di Tamm-Horsfall, albumina e fibrinogeno. La presenza di catene leggere a livello delle membrane basali dei tubuli deve far orientare verso una possibile associazione con la malattia da depositi di catene leggere.

La *microscopia elettronica* dimostra che i cilindri sono costituiti da cristalli proteici di variabili dimensioni. Inoltre si osservano i cristalli di catene leggere anche nelle cellule tubulari e nell'interstizio.

Diagnosi

I *criteri diagnostici* per il mieloma sono i seguenti:

1. l'aspirato del midollo osseo presenta una *quantità di plasmacellule* superiore al 20% o, se inferiore al 20%, di origine monoclonale;
2. presenza di una *paraproteina monoclonale* nel sangue;
3. *escrezione urinaria di catene leggere monoclonali*;
4. *lesioni radiologiche* di tipo litico a livello dello scheletro.

Due di questi quattro criteri devono essere presenti per la diagnosi di mieloma. Tuttavia, recentemente sono stati proposti da Durie criteri diagnostici più ristretti che differenziano il mieloma multiplo da quello indolente e dalle forme latenti. Nel mieloma multiplo vi sono i seguenti *criteri maggiori*:

1. il plasmocitoma diagnosticato su tessuto biotico;
2. una plasmocitosi midollare >30%;
3. la presenza di immunoglobuline sieriche (IgG >3500 mg/dl o IgA >2000 mg/dl); escrezione urinaria di catene leggere (κ o λ) >1 g/24 ore. I criteri minori sono rappresentati da:

- a) plasmocitosi midollare tra 10 e 30%;
- b) immunoglobulina sierica di tipo monoclonale, ma con valori inferiori a quelli indicati nei criteri maggiori;
- c) aree di osteolisi;
- d) IgM <50 mg/dl, IgA <100 mg/dl, IgG <600 mg/dl.

La diagnosi è confermata in presenza:

- 1. di due criteri maggiori;
- 2. del criterio maggiore n° 1 e di uno dei criteri minori (b, c o d);
- 3. del criterio maggiore n° 3 e di uno dei criteri minori a o c;
- 4. dei criteri minori a, b, c oppure a, b, d.

La **diagnosi di mieloma indolente** si osserva in presenza di:

- 1. meno di 3 lesioni osteolitiche con assenza di fratture comprimenti;
- 2. livelli della componente M; IgG <7000 mg/dl; IgA <5000 mg/dl;
- 3. sintomatologia assente o seguenti situazioni: stato di performance >70%, emoglobina >10 g/dl, calcemia normale, creatininemia <2 mg/dl;
- 4. assenza di infezioni.

La **diagnosi di mieloma latente** è basata sull'assenza delle lesioni osteolitiche e della plasmocitosi midollare ≤30%.

La diagnosi di mieloma spesso viene posta con ritardo. Nel 35% dei pazienti l'intervallo tra l'inizio dei sintomi e la diagnosi è maggiore di 3 mesi e nel 15% è maggiore di 6 mesi. L'assenza di un danno renale grave all'atto della manifestazione dei sintomi indica una bassa probabilità di rischio di un'insufficienza renale.

La **diagnosi di danno renale** può essere chiarita solo con la biopsia renale che è indicata in presenza di un'insufficienza renale acuta progressiva o di una proteinuria moderata o severa. La biopsia renale serve a differenziare i vari depositi di immunoglobuline in forma organizzata (amiloidosi, glomerulonefrite da immunotattoidi) o non organizzata (mieloma, malattie da depositi di catene leggere e/o pesanti).

Complicanze

Le principali cause di morte sono:

- 1. le **infezioni** (30% dei casi) che si osservano in particolar modo durante la chemioterapia;
- 2. l'**amiloidosi** con notevole interessamento del cuore (50% dei casi);
- 3. la **cachessia** neoplastica;
- 4. le **complicanze emorragiche**.

Decorso clinico

Il decorso clinico della malattia renale nel mieloma è variabile perché è strettamente correlato all'entità del danno renale. Pertanto si può avere un andamento **lento** della malattia quando è presente una proteinuria di lieve entità, oppure un decorso **rapido** e progressivo quando si instaura un'insufficienza renale acuta, che non risponde al trattamento specifico. In questi casi è facile assistere a una rapida evoluzione verso l'uremia terminale.

Il **recupero funzionale** dei reni si osserva in circa il 50% dei pazienti con mieloma, invece è meno del 10% nei soggetti con depositi delle catene leggere. La sopravvivenza mediana dei pazienti con danno renale è di 12 mesi nel mieloma, di 24 mesi nell'amiloidosi e di 36 mesi nella malattia con depositi delle catene leggere.

Quando la **proteinuria** è notevole e contiene albumina urinaria la prognosi è grave perché significa che è presente un danno glomerulare di una certa entità dovuto probabilmente a un'amiloidosi in atto.

Il rischio di un'insufficienza renale acuta è maggiormente elevato quanto più alti sono i valori della proteinuria con catene leggere; il tipo di catene non ha invece valore prognostico.

Il miglioramento della funzione renale dopo un episodio di insufficienza renale acuta è un fattore prognostico favorevole perché aumenta la sopravvivenza dei pazienti nel primo anno rispetto a quelli che non presentano alcun recupero funzionale.

Prognosi

La prognosi del mieloma multiplo è condizionata dalla fase di sviluppo della malattia al momento della diagnosi. I **criteri di stadiazione** ancora oggi utilizzati sono quelli proposti da Durie e Salomon che individuano tre stadi basati sulla entità della massa tumorale e della funzione renale. Nello stadio I sono presenti i seguenti parametri: emoglobina >10 g/dl; calcemia <12 mg/dl; radiografia normale dello scheletro o presenza di plasmocitoma solitario; bassa componente monoclonale (IgG <5000 mg/dl, IgA <3000 mg/dl); catene leggere urinarie <4 g/24 ore. Nello stadio II sono inclusi i casi che non rientrano né nello stadio I né nello stadio III. Nello stadio III sono presenti emoglobina $<8,5$ g/dl; calcemia >12 mg/dl; lesioni osteolitiche diffuse; elevata componente monoclonale (IgG >7000 mg/dl, IgA >5000 mg/dl); catene leggere urinarie >12 g/24 ore. Per la funzione renale ogni stadio presenta una sottoclassificazione:

- a) creatininemia <2 mg/dl;
- b) creatininemia >2 mg/dl.

La presenza di **insufficienza renale acuta** è importante ai fini della prognosi perché essa riduce la sopravvivenza mediana da 36 mesi (osservato nei pazienti con funzione renale normale) a 13 mesi. Anche il grado di **riduzione della funzione renale** influisce sulla prognosi perché si riduce a 4 mesi di sopravvivenza in quelli con creatininemia >2 mg/dl rispetto ai pazienti con funzione renale (creatininemia <2 mg/dl) che hanno una sopravvivenza mediana di 18 mesi. Quando la **proteinuria** è notevole e contiene albumina la prognosi è grave perché significa che è presente un danno glomerulare di una certa entità dovuto probabilmente a un'amiloidosi in atto. Tuttavia la sopravvivenza del paziente è notevolmente influenzata dall'estensione della massa tumorale e dalla risposta alla chemioterapia.

Terapia

È subordinata sia alla malattia di base sia al tipo di danno renale; comunque essa è costituita dalla chemioterapia, dalla terapia di supporto e dalla plasmaferesi.

Per la malattia di base si pratica la **chemioterapia**. I farmaci maggiormente utilizzati sono prednisone e melfalan. In sostituzione del melfalan sono impiegati anche talidomide, vincristina, ciclofosfamide doxorubicina, adriamicina, BCNU, vinblastina, vindesina, esametilmelamina, azatioprina, lomustina, carmustina e recentemente l'interferone α e β . Deve essere sottolineato che **quando il FGR è $<40-50$ ml/min è necessario ridurre il dosaggio del melfalan del 50% e della ciclofosfamide del 25%**. Gli schemi terapeutici più usati sono MP (melfalan e prednisone), CP (ciclofosfamide e prednisolone), VAD (vincristina, doxorubicina, desametasone), VAMP (vincristina, doxorubicina e metilprednisone), HD Dex (alte dosi di desametasone), HD Mp (alte dosi di metilprednisolone). La ciclofosfamide costituisce una valida alternativa al melfalan, in quanto possiede un'efficacia simile ma una minore tossicità midollare, per cui può essere impiegata più facilmente nei pazienti con insufficienza renale, leucopenia e piastrinopenia. I corticosteroidi (desametasone, metilprednisolone), impiegati ad alte dosi da soli, hanno prodotto risultati analoghi a quelli del melfalan e prednisone; inoltre sono particolarmente indicati nei pazienti con sintomatologia dolorosa da fratture vertebrali. Gli schemi VAD e VAMP hanno dimostrato una minore tossicità midollare rispetto agli alchilanti, con un maggior numero di risposte (80% dei casi) e di remissioni complete (25%). Questi farmaci non devono essere ridotti come posologia in presenza di insufficienza renale perché sono metabolizzati dal fegato. Per migliorare i risultati alla chemioterapia si effettua il **trapianto allogenico di midollo osseo** o il

trapianto autologo di cellule staminali. I pazienti con insufficienza renale grave, compresi quelli in trattamento dialitico, possono tollerare la terapia mieloablativa pretrapianto senza presentare effetti collaterali maggiori. Pertanto anche questi pazienti possono beneficiare del trapianto autologo di cellule staminali. Nei pazienti con età inferiore a 65 anni e buon stato di performance è consigliabile la chemioterapia di induzione (VAD o VAMP) seguita dal trapianto autologo di cellule staminali. Nei pazienti con età superiore a 65 anni e funzione renale normale è consigliabile lo schema MP e, in alternativa, VAD o VAMP. Nei pazienti con età superiore a 65 anni e insufficienza renale è consigliabile il VAD e in presenza di miocardiopatia il CP.

L'interferone α -2b viene utilizzato per la terapia di mantenimento in tutti i pazienti perché può essere usato per un tempo prolungato.

Quando è presente un'**insufficienza renale acuta** è consigliabile praticare la terapia in rapporto al fattore responsabile del peggioramento della funzione renale. Nei casi con notevole disidratazione si devono somministrare liquidi bilanciati per correggere gli squilibri idroelettrolitici e bicarbonato di sodio per alcalinizzare il pH delle urine e impedire l'ulteriore precipitazione delle catene leggere. L'ipercalemia (>13 mg%) può essere corretta con la somministrazione di metilprednisolone (boli di 1 g ev per 3 giorni) ed eventualmente associare la calcitonina (400 UI sotto cute ogni 8 ore). Se dopo 48 ore la calcemia non si riduce si potrà somministrare l'etidronato di sodio (5 mg/kg/die per os) o il clodronato di sodio (5-7 mg/kg/die per 7 gg). L'iperuricemia (>10 mg%) sarà corretta con l'uso dell'allopurinolo. È stata impiegata anche la somministrazione della colchicina per prevenire il legame tra proteina di Bence-Jones e proteina di Tamm-Horsfall. Comunque vanno rigorosamente controllati lo stato di idratazione del paziente e l'alcalinizzazione delle urine durante il decorso clinico della malattia.

È sconsigliato l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei e i mezzi di contrasto iodinati. È consigliabile anche l'uso della **plasmaferesi** in associazione alla chemioterapia per ridurre l'elevata concentrazione sierica di paraproteina; è particolarmente indicata nel mieloma micromolecolare. Si possono eseguire le sedute a giorni alterni.

In presenza di infezione si utilizzeranno gli antibiotici non nefrotossici; quindi gli aminoglicosidi e loro derivati sono esclusi.

Qualora non si abbia la ripresa della funzione renale si inizierà il trattamento emodialitico. È consigliabile iniziare la dialisi precocemente per evitare le complicanze dell'uremia e per compensare lo stato ipercatabolico indotto dall'uso dei corticosteroidi.

GLOMERULOPATIA DA MIELOMA MULTIPLO

Definizione

Interessamento renale determinato dalla rapida precipitazione nei tubuli di catene leggere prodotte in abnorme quantità dalle plasmacellule del midollo osseo e presenti in notevole quantità nelle urine.

Incidenza del mieloma multiplo: 20-40 casi/1 000 000 abitanti; prevalentemente nel sesso maschile.

Paraproteina IgG (54%), IgA (24%), catene leggere (20%), IgD (1%); raramente IgE.

Nefropatia nella metà dei casi quando è presente proteinuria di Bence-Jones.

Eziopatogenesi

Quantità di catene leggere in eccesso: 0,9 g/24 ore (normale); 85 g/24 ore (mieloma multiplo).

Quantità di catene leggere nelle urine: <50 mg/24 ore (normale); 1-20 g/24 ore (mieloma multiplo).

Fattori concomitanti nel danno renale da parte delle catene leggere: tossicità diretta, precipitazione di catene, depositi di catene.

Fattori precipitanti: disidratazione, antinfiammatori non steroidei, sostanze radiologiche di contrasto, pH urinario acido, sodiuria e ipercalcemia.

Fattori favorenti: anomalie strutturali del tessuto renale, alterata glicosilazione delle catene leggere, anomalie delle catene leggere dopo chemioterapia.

(segue)

(continua)

Sintomatologia

Proteinuria (costituita da catene leggere λ e κ); sindrome nefrosica (in presenza di amiloidosi renale; 5-10%). Disfunzione tubulare (sindrome di Fanconi); insufficienza renale acuta (8-30% dei casi); insufficienza renale cronica; calcolosi urinaria.

Quadri clinici

Proteinuria isolata; sindrome nefrosica; amiloidosi; disfunzioni tubulari; insufficienza renale acuta; insufficienza renale cronica; calcolosi urinaria.

Dati di laboratorio

Plasmocitosi midollare; proteinuria di Bence-Jones; anemia; VES elevata; iperuricemia e iperuricuria; ipercalcemia e ipercalciuria; protidemia elevata con picco M; creatininemia e azotemia elevate; radiografia dello scheletro: aree osteolitiche; ecografia renale: reni aumentati di volume.

Biopsia renale

MO: infiltrati linfoplasmacellulari, necrosi tubulare, atrofia delle cellule tubulari, dilatazione dei tubuli, cilindri. Interstizio: edema, infiltrato, fibrosi.

IMF: presenza di catene leggere nei tubuli.

ME: cilindri costituiti da cristallo proteici di variabili dimensioni.

Diagnosi

Criteri diagnostici di Durie per il mieloma: mieloma multiplo, mieloma indolente, mieloma latente.

La diagnosi di danno renale si esegue con la biopsia renale, che è obbligatoria nei casi di insufficienza renale acuta progressiva e nelle forme proteinuriche moderate e severe.

Decorso clinico

Insufficienza renale acuta, risoluzione oppure progressione verso l'insufficienza renale cronica e l'uremia.

Prognosi

Per il mieloma sono individuati 3 stadi (classificazione di Durie e Salomon).

Per il danno renale: proteinuria elevata, albuminuria.

Terapia

Per il mieloma: diversi schemi terapeutici: MP, CP, VAD, VAMP.

Per il danno renale: liquidi bilanciati e bicarbonato di Na, metilprednisolone per correggere l'ipercalcemia, plasmateresi, emodialisi.

GLOMERULOPATIA NELLA MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTRÖM

La macroglobulinemia di Waldenström è caratterizzata da un'eccessiva produzione di IgM monoclonali da parte di un clone cellulare linfoide; in alcuni casi si può osservare una crioglobulinemia di tipo I o II quando l'IgM monoclonale ha un'attività anti-IgG.

In alcuni casi la malattia può presentare lesioni renali prevalentemente tubulari che si manifestano con **microematuria e proteinuria** (eccessiva escrezione urinaria di catene leggere, proteina di Bence-Jones). In altri casi si può riscontrare una **sindrome nefrosica** dovuta alla presenza di sostanza amiloide. In alcuni pazienti la malattia può essere responsabile di un'insufficienza renale acuta causata dalla precipitazione nei capillari glomerulari delle macroglobuline che sono responsabili della formazione di trombi.

Nei primi la **biopsia renale** rivela solo una lieve proliferazione mesangiale e un modesto danno tubulare mentre nelle forme acute si osserva la presenza di materiale PAS-positivo che occlude il lume dei capillari glomerulari. L'immunofluorescenza conferma la natura del materiale costituito dalla paraproteinemia IgM.

Nei pazienti con insufficienza renale acuta l'uso della plasmateresi associata alla chemioterapia (ciclofosfamide) e la somministrazione di liquidi con pH alcalino possono migliorare il quadro clinico.

GLOMERULOPATIA NELLA GAMMOPATIA MONOCLONALE DI INCERTO SIGNIFICATO

La gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) è caratterizzata da un'*eccessiva produzione di un'immunoglobulina (G, A, M) da parte di un clone cellulare in assenza di malattie mielo- o linfoproliferative, infettive o neoplastiche*. La quantità della paraproteina in circolo non supera i 2 g/dl, le plasmacellule nel midollo sono in percentuale normale, le altre Ig hanno normali valori, le lesioni scheletriche sono assenti.

Le MGUS sono suscettibili di trasformazione in un autentico mieloma nel 20% dei casi dopo 10 anni dall'inizio della malattia o possono causare la deposizione di materiale amiloide a livello renale.

Questi pazienti, quando vi è compromissione renale, presentano generalmente *microematuria e/o proteinuria*, raramente una sindrome nefrosica.

L'esame immunoistologico della *biopsia renale* rivela lievi lesioni glomerulari, caratterizzate da proliferazione endocapillare e mesangiale e presenza di depositi PAS-positivi che sono costituiti dalla paraproteina responsabile della malattia, come si vede all'immunofluorescenza.

Il decorso clinico della nefropatia è indolente e la prognosi è buona.

GLOMERULOPATIA DA DEPOSITI DI CATENE LEGGERE

La malattia da depositi di catene leggere, descritta per la prima volta nel 1967, è stata considerata una complicanza del mieloma. Solo nel 1976 è stata definita come un'entità a se stante, sindrome di Randall, che si osserva sia nel mieloma sia nelle altre malattie maligne. Tuttavia, recentemente si è visto che, al momento dell'esordio, il 30% dei pazienti con malattia da depositi di catene leggere non presenta alcuna patologia maligna.

La malattia è caratterizzata dalla presenza di *depositi di catene leggere sia a livello renale che di altri organi*. Essa colpisce prevalentemente il sesso maschile nella 5ª e 6ª decade. La malattia si può presentare con entrambi i tipi di catene ma il riscontro più frequente è quello della catena κ (85% dei casi) rispetto alla λ (15%). La malattia coinvolge tutti gli organi con la deposizione di una sostanza amorfa, rifrangente, costituita da catene leggere delle immunoglobuline, che si differenzia dall'amiloide per le caratteristiche tintoriali (assenza di colorazione con il rosso Congo e di birifrangenza alla luce polarizzata) e ultrastrutturali (aspetto granulare dei depositi rispetto a quello fibrillare dell'amiloide).

Eziopatogenesi

Il danno renale è prodotto dalla *precipitazione di catene leggere a livello glomerulare e tubulare* che stimola la produzione e deposizione di matrice extracellulare in notevoli quantità.

Sintomatologia

Il quadro clinico è rappresentato da una *sindrome nefrosica* o da un'*insufficienza renale rapidamente progressiva*. La malattia da depositi di catene leggere può esordire con una sindrome nefrosica nel 30-40% dei casi, seguita da un'insufficienza renale progressiva. Nel 60-70% dei pazienti si può osservare all'esordio della malattia un'insufficienza renale rapidamente progressiva.

La malattia può iniziare con una proteinuria modesta, senza ematuria né ipertensione. Poiché questo esordio è comune a molte glomerulonefriti che presentano una sindrome nefrosica, in assenza di un alterato tracciato elettroforetico del siero e delle urine, è consigliabile praticare a questi pazienti la biopsia renale.

La deposizione delle catene leggere avviene prevalentemente a livello renale, ma può interessare in modo più evidente alcuni organi come il cuore o il fegato senza la comparsa di alcun sintomo. In questi casi un occasionale esame biotico o ecografico può diagnosticare la malattia. I depositi possono interessare anche le fibre nervose causando una neuropatia periferica nel 20% dei casi. La malattia si può associare a mieloma nel 50% dei pazienti, mentre il mieloma si può presentare con la malattia da depositi di catene leggere nel 90% dei casi.

Dati di laboratorio

La diagnosi si avvale principalmente del referto immunoistologico della biopsia renale, tuttavia è interessante effettuare l'elettroforesi del siero e delle urine seguita dall'immuno-elettroforesi che potrebbe evidenziare le *catene leggere libere nelle urine e occasionalmente nel siero*. Nel 15-30% dei casi non si osservano le cate-

ne leggere nel siero e nelle urine. In questi casi si ipotizza che le catene leggere siano alterate nella loro struttura (*glicosilazione*), per cui tendono a precipitare a livello renale alterando il rapporto tra la forma solubile e quella depositata.

Referto della biopsia renale

La *microscopia ottica* evidenzia un *ispessimento diffuso delle membrane basali dei glomeruli e dei tubuli* dovuto alla deposizione di sostanza lucida, rifrangente, eosinofila, PAS-positiva. Sono interessati in una fase iniziale i tubuli distali, l'ansa di Henle e i dotti collettori, ma successivamente tutte le membrane basali tubulari.

L'aspetto soffice della membrana basale ispessita differenzia questo tipo di lesione da quella della nefropatia diabetica. Non si osservano nei tubuli i caratteristici cilindri di catene leggere, che invece sono presenti nel rene da mieloma. L'epitelio tubulare è atrofico e appiattito. Negli stadi avanzati è presente una notevole fibrosi interstiziale. Sono frequenti gli infiltrati di cellule linfoplasmocitarie a distribuzione focale.

Il coinvolgimento dei glomeruli è presente nel 60% dei pazienti ed è rappresentato da una glomerulosclerosi nodulare. I noduli sono eosinofili, PAS-positivi e rosso Congo-negativi; essi spingono le cellule mesangiali alla periferia. Le pareti dei capillari sono lievemente ispessite e rigide (per la presenza di depositi PAS-positivi) e i lumi leggermente dilatati.

All'*immunofluorescenza* si osservano depositi lineari lungo il decorso della membrana basale dei tubuli e dei glomeruli con l'antisiero anticatene leggere κ (più frequentemente) e λ (più raramente). Anche i noduli mesangiali possono risultare positivi. È frequente il riscontro di una positività lineare nella parete delle arterie e delle arteriole.

La *microscopia elettronica* evidenzia depositi lineari elettrondensi finemente granulari, situati lungo le membrane basali glomerulari, tubulari e le pareti dei vasi arteriosi. Nei glomeruli con sclerosi nodulare è abituale il riscontro di depositi osmiofili in sede mesangiale. Ai fini della diagnosi biotipica è indispensabile l'uso degli antisieri per le catene leggere. In alcuni casi è dirimente la microscopia elettronica. In altri casi è possibile riscontrare la concomitante presenza di depositi di catene leggere e di catene pesanti (α , γ , μ).

Diagnosi

La malattia deve essere sospettata nel paziente anziano che presenta una sindrome nefrosica o una nefrite tubulo-interstiziale rapidamente progressiva e un'immunoglobulina monoclonale nel siero e/o nelle urine. I **criteri diagnostici** certi sono rappresentati dalla positività renale all'immunofluorescenza con antisieri specifici anti κ o λ e/o depositi granulari osmiofili al microscopio elettronico. I **criteri clinici** suggestivi sono la presenza di un mieloma con insufficienza renale rapidamente progressiva, una sindrome nefrosica con insufficienza renale rapidamente progressiva, un'insufficienza renale rapidamente progressiva da causa sconosciuta, proteinuria e danno acuto extrarenale. I **criteri di laboratorio** suggestivi sono la presenza di una banda monoclonale sierica o urinaria, la sclerosi nodulare o l'ispessimento della membrana basale glomerulare/tubulare al microscopio ottico, una popolazione plasmacellulare monoclonale evidenziata con l'immunofluorescenza o l'immunoperoxidasi alla *biopsia renale*. Poiché la stessa sintomatologia si può osservare nell'amiloidosi renale è necessaria la biopsia renale che con lo studio immunoistologico permette di differenziare i depositi di immunoglobuline in due gruppi:

- a) organizzati di tipo fibrillare (amiloidosi) o microtubulare (glomerulonefrite immunotattoide);
- b) non organizzati e granulari (malattia da depositi delle catene leggere, pesanti, leggere e pesanti).

Complicanze

Le cause di morte sono la cachessia neoplastica, l'insufficienza cardiaca, le complicanze emorragiche e le infezioni.

Decorso clinico, prognosi e terapia

Il **decorso clinico** della malattia da depositi di catene leggere è rapido e causa la morte del paziente in pochi mesi quando vi è un interessamento di molti organi. Se la deposizione è solo a livello renale il decorso verso l'uremia terminale può essere rapido per cui il paziente deve ricevere un trattamento emodialitico; in rari casi è lento o addirittura migliora con la chemioterapia. Comunque la sopravvivenza è condizionata dal tipo di

malattia ematologica presente e dal grado di coinvolgimento extrarenale. La sopravvivenza media oscilla sui 2-3 anni, ma si riduce in presenza di un mieloma.

I **presidi terapeutici** sono rappresentati da chemioterapia, plasmateresi e dialisi, in modo analogo alla nefropatia in corso di mieloma. Nella forma idiopatica è consigliabile usare lo schema con melfalan e prednisone (con una riduzione del 50% della dose del melfalan se il filtrato glomerulare è <40-50 ml/min) protrahendo il trattamento per 12-24 cicli, specialmente quando vi sia un notevole coinvolgimento extrarenale. È possibile anche effettuare la chemioterapia ad alte dosi seguita dal trapianto autologo di cellule staminali.

MALATTIA DA DEPOSITI DI CATENE LEGGERE

Definizione

Entità patologica caratterizzata da depositi granulari di catene leggere o loro frammenti in forma non organizzata in vari organi.

Il 30% di questi pazienti non presenta all'esordio né mieloma né altra patologia maligna.

Eziopatogenesi

Meccanismo patogenetico analogo a quello del mieloma.

Depositi di catene leggere (reni e altri organi).

Sesso maschile (5^a e 6^a decade).

Catene κ (85%), λ (15%).

Sintomatologia

Proteinuria, microematuria, ipertensione; sindrome nefrosica (30-40% dei casi); insufficienza renale progressiva (60-70%).

Dati di laboratorio

Catene leggere libere nelle urine e nel siero; depositi di catene leggere nei reni.

Biopsia renale

MO: ispessimento diffuso delle membrane basali per deposizione di materiale lucido, rifrangente, PAS-positivo; glomerulosclerosi nodulare. Non sono presenti cilindri di catene leggere nei tubuli.

IMF: depositi lineari lungo il decorso della membrana basale dei glomeruli e dei tubuli.

ME: depositi lineari elettrondensi a livello glomerulare, tubulare e capillare.

Diagnosi

È indispensabile lo studio della biopsia renale con l'uso di antisieri per le catene leggere. In alcuni casi è determinante la microscopia elettronica. I criteri diagnostici si distinguono in criteri certi, criteri clinici suggestivi e criteri di laboratorio suggestivi.

Decorso clinico

Insufficienza renale cronica.

Terapia

Cicli di melfalan e prednisone.

Amiloidosi

DEFINIZIONE

L'amiloidosi rappresenta un gruppo eterogeneo di processi morbosi che hanno come caratteristica comune la **presenza di una sostanza proteica a struttura fibrillare con caratteristiche tintoriali specifiche, depositata in sede extracellulare in uno o più organi**. L'amiloidosi individua un gruppo eterogeneo di processi morbosi che hanno come caratteristica comune la presenza di una sostanza amorfa e omogenea depositata in sede extracellulare in uno o più organi. Sono state individuate 25 proteine che sono in grado di causare un'amiloidosi. Per ognuna di queste proteine amiloidogene precursori la prima fase è rappresentata dal processo di misfolding. Nella tabella 7.23

Tabella 7.23 Classificazione dei vari tipi di amiloidosi sistemica

Tipo	Malattia	Precursori proteici	Depositi
AL	Amiloidosi primaria Mieloma multiplo	Catene leggere delle Ig (κ e λ) con rapporto 3:1	Catene leggere monoclonali
AH	Amiloidosi primaria	Catene pesanti delle Ig	Catene pesanti monoclonali
AA	Amiloidosi secondaria	SAA	Proteina AA
ATTR	Amiloidosi familiare ereditaria	Transtiretina anomala	Transtiretina
AFib	Amiloidosi ereditaria	Fibrinogeno A catena α	Fibrinogeno A
AApoA1	Amiloidosi ereditaria	Apolipoproteina A1	Apolipoproteina A1
AApoA2	Amiloidosi ereditaria	Apolipoproteina A2	Apolipoproteina A2
ALis	Amiloidosi ereditaria	Lisozima	Lisozima
AGel	Amiloidosi ereditaria	Gelsolina	Gelsolina
ACist.	Amiloidosi cerebrale	Cistatina C	Cistatina
ATTR	Amiloidosi smile	Transtiretina	Transtiretina
β_2 m	Amiloidosi da dialisi	β_2 -microglobulina	β_2 -microglobulina

sono elencati alcuni tipi di amiloidosi sistemica (diagnosticati con l'uso di antisieri) che compaiono in malattie differenti.

Le *caratteristiche fisiche* di questa sostanza sono:

- birifrangenza giallo-verde alla luce polarizzata dopo colorazione con rosso Congo;
- aspetto fibrillare alla microscopia elettronica;
- conformazione cristallografica β alla diffrazione ai raggi X.

L'*interessamento renale* si può osservare con elevata frequenza nell'amiloidosi primaria e nel mieloma (forme AL) e nel corso di malattie infiammatorie o neoplastiche (forme AA).

EPIDEMIOLOGIA

Incidenza dell'amiloidosi AL è di 5-13 nuovi casi pmp. L'amiloidosi familiare è meno frequente di quella AL, mentre la forma AA si è ridotta drasticamente con l'uso della terapia antibiotica e anti-tubercolare.

La frequenza dell'amiloidosi renale è molto bassa (circa 1%) in Europa; tuttavia in alcuni paesi dell'Europa del Nord (Finlandia, Norvegia e Svezia) è elevata (il 19% dei pazienti riceve una biopsia renale) perché sono molto frequenti le forme reumatiche infiammatorie croniche. Il registro italiano delle biopsie renali riporta una frequenza media di amiloidosi renale in generale, ma prevalentemente AL, del 2,5%.

EZIOPATOGENESI

Il processo di formazione della sostanza amiloide (Fig. 7.129) inizia con un processo di folding della proteina precursore che genera una serie di prodotti intermedi. Questi si aggregano tra loro formando dei protofilamenti con alto contenuto di β -sheet. I protofilamenti, nella quantità di 4-6, si avvolgono uno intorno all'altro formando le fibrille di amiloide. Il processo di fibrillogenesi è promosso dai glicosioaminoglicani (GAG) che stabilizzano e proteggono l'amiloide dai processi di proteolisi. In quest'ultimo processo di protezione interviene anche la proteina sierica amiloside P. La *proteina P* è una α_1 -glicoproteina di origine epatica, che è identica a un'altra proteina circolante, chiamata SAP (*serum amyloid P component*). Questa proteina si lega alle fibrille di amiloide con un legame calciodipendente e sembra contribuire alla relativa stabilità dell'amiloide *in vivo*. La quantità di sostanze amiloidi che si accumula nei reni e in altri tessuti è modulata dai processi di formazione e degradazione.

I depositi di amiloide sono formati dalla componente fibrillare specifica della malattia, SAP e GAG.



Figura 7.129 Processo di formazione della sostanza amiloide.

La disfunzione dell'organo dove la sostanza amiloide si deposita può avvenire con due modalità:

- a) l'amiloide si accumula nello spazio intracellulare ed extracellulare causando un'alterazione strutturale e funzionale dell'organo;
- b) la proteina amiloidogena con i suoi prodotti intermedi o sottoforma di aggregati (filamenti e fibrille) depositandosi nello spazio extracellulare causa un effetto tossico sulle cellule del tessuto che è mediato da recettori presenti sulla loro superficie o entrando nelle cellule.

Nell'**amiloide AL**, che si riscontra nell'amiloidosi primitiva e nel 30% dei pazienti con mieloma, la parte fibrillare è composta da catene leggere, κ e λ nel rapporto 3:1 (invertito rispetto al valore ematico del soggetto normale 1:2). La partecipazione delle catene leggere è dimostrata dalla presenza della **proteina di Bence-Jones** nel 93% dei pazienti con mieloma e amiloidosi AL e nel 66% dei pazienti con amiloidosi AL primitiva.

Nei pazienti in cui non è possibile dimostrare la componente M nel siero e/o nelle urine, si può osservare una produzione di catene leggere nel midollo. Nell'amiloidosi AL le plasmacellule monoclonali presenti nel midollo osseo (l'infiltrato non è superiore al 5-10%) producono catene leggere amiloidogeniche che sono caratterizzate da particolari sostituzioni di aminoacidi nella regione N-terminale. Ciò provoca la destabilizzazione delle catene che tendono a formare fibrille. Fattori precipitanti sono stimoli fisici o chimici locali come il pH o le forze elettriche a livello della superficie cellulare.

L'**amiloide AA** si osserva in molte malattie infiammatorie croniche, infettive e neoplastiche (Tab. 7.24). Questa sostanza è composta da fibrille che sono costituite da una **proteina** denominata AA la cui sequenza aminoacidica è diversa dalle catene leggere. Anticorpi contro la proteina AA hanno permesso l'identificazione di una proteina circolante SAA che è probabilmente il precursore

Tabella 7.24 Processi morbosi che possono causare un'amiloidosi renale secondaria

Malattie infiammatorie croniche

- Artrite reumatoide, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, sindrome di Sjögren, sindrome di Reiter, sindrome di Behçet, artrite reumatoide giovanile, malattia di Wipple, malattie infiammatorie dell'intestino, LES, polimiosite, sclerodermia

Malattie infettive croniche

- Tubercolosi, osteomielite, infezioni suppurative croniche, bronchiectasie, lebbra, sifilide, malattia di Whipple

Neoplasie

- Linfoma di Hodgkin, carcinoma renale, carcinoma della tiroide, macroglobulinemia di Waldenström, mieloma

dell'amiloide AA. La proteina SAA è un' α_1 -globulina, associata alla HDL, che è sintetizzata dagli epatociti. È una proteina della fase acuta, presente solo in piccole quantità nel siero normale (10 mg/dl). La **persistenza di stimoli cronici** determina livelli elevati di SAA (fino a 1000 mg/dl) che partecipa alla formazione dell'amiloidosi AA (secondaria). Tuttavia non tutti i pazienti con elevati livelli sierici di SAA sviluppano un'amiloidosi secondaria; è probabile che altri fattori (variabilità nella struttura primaria del precursore proteico, deficit dei processi catabolici) siano responsabili della suscettibilità individuale a formare l'amiloide.

SINTOMATOLOGIA

Le manifestazioni cliniche sono di tipo renale ed extrarenale. L'interessamento renale ha una frequenza che oscilla dal 50% nella forma primitiva al 100% nei pazienti con febbre mediterranea familiare. Esso è caratterizzato dalla presenza della **proteinuria** che in una fase iniziale è isolata ma successivamente aumenta sino a manifestare una sindrome nefrosica a cui si assocerà in seguito un'insufficienza renale cronica terminale.

La maggior parte dei pazienti esordisce con **sindrome nefrosica** (80%) mentre in altri si può osservare la presenza di anomalie urinarie (16,7%) o di sindrome nefritica (3%) o un episodio di macroematuria (0,3%). La sindrome nefrosica è più frequente nell'amiloidosi AA (50%) rispetto alla forma AL (35%).

In tutti i **pazienti adulti e anziani** che presentano una sindrome nefrosica devono essere ricercate sempre l'eventuale presenza di una paraproteina (componente M) e l'abnorme quantità di catene leggere nel siero, la proteina di Bence-Jones nelle urine e l'eventuale presenza di sostanza amiloide nella biopsia renale. La funzione renale è normale nel 61% dei pazienti oppure è presente un'insufficienza renale cronica (33%). Nel 6% si può osservare un'insufficienza renale acuta causata da un danno tubulo-interstiziale.

In alcuni casi l'amiloidosi può presentarsi con segni prodromici aspecifici (**astenia, dimagrimento, porpora**) ed extrarenali specifici per l'organo interessato quali **epatomegalia** (59%), **miocardipatia** (50%), **ipertensione arteriosa** (23%), **splenomegalia** (16%), **neuropatia** (12%), **disturbi gastroenterici** (11%) e **macroglossia** (6%).

Questi segni diventano eclatanti nel corso della malattia; pertanto, se l'interessamento cardiaco è notevole si può osservare un'insufficienza cardiaca congestizia associata (turgore delle giugulari, epatomegalia, edemi periferici) ad aritmie, blocchi della conduzione, bassi voltaggi dei complessi all'ECG, in alcuni casi angina e infarto miocardico. Tipico è il peggioramento della cardiopatia dopo l'uso dei calcioantagonisti. Il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo determina **ipotensione ortostatica** nel 25% dei pazienti; ciò comporta un peggioramento della funzione renale per la persistenza dell'ischemia renale. In altri casi una storia di sindrome del tunnel carpale può precedere di anni gli altri sintomi.

Le caratteristiche cliniche dei diversi tipi di amiloidosi sono illustrate nella tabella 7.25.

L'interessamento cardiaco per accumulo di sostanza amiloide si può manifestare con il dosaggio sierico del peptide natriuretico tipo B (proBNP). Questo marker cardiaco si riduce con l'aumento della sostanza amiloide nel cuore mentre aumenta dopo risposta positiva alla terapia.

Tabella 7.25 Caratteristiche cliniche delle diverse forme di amiloidosi

Amiloidosi primitiva (AL)	Amiloidosi secondaria (AA)	Amiloidosi familiare (AF)
• Prevalenza del sesso maschile • Età adulta o senile • Manifestazioni renali (50-80%) • Manifestazioni extrarenali	• Colpiti entrambi i sessi • Età variabile • Manifestazioni renali (80-100%) • Manifestazioni extrarenali	• Sesso ed età variabili • Area geografica (Nord Europa) • Familiarità autosomica recessiva • Manifestazioni renali • Attacchi ricorrenti di febbre e sierositi

DATI DI LABORATORIO

È frequente il riscontro di un'*anemia* che può essere causata da diversi fattori (infiltrazione amiloide nel midollo, mieloma, insufficienza renale, lesioni dell'apparato gastroenterico).

L'*incremento della creatininemia e dell'azotemia* è subordinato all'estensione del deposito di amiloide nel parenchima renale, tuttavia l'entità e/o la distribuzione dei depositi di amiloide a livello glomerulare non si correla con la quantità di *proteinuria* e il grado di insufficienza renale. Invece l'assenza di una proteinuria nei pazienti con insufficienza renale cronica deve far orientare verso una distribuzione prevalentemente vascolare dell'amiloide.

L'esame ecografico mostra un *aumento di volume dei reni* con notevole spessore della corticale.

La diagnosi di amiloidosi si può effettuare anche dimostrando la presenza di amiloide in altri tessuti ottenuti con *biopsia (mucosa rettale e gengivale, cute, fegato, miocardio, midollo osseo)*.

Attualmente la diagnosi precoce di amiloidosi si effettua con la *colorazione con il rosso Congo del grasso periombelicale* aspirato con un grosso ago. La positività della metodica è predittiva nel 90% dei casi.

È possibile dosare i livelli sierici di proteina P (SAP) e A (SAA).

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

Al *microscopio ottico* l'amiloide appare come una *sostanza extracellulare amorfa, eosinofila e PAS-negativa o debolmente positiva*. Le tre colorazioni istochimiche per identificarla sono: *metacromiche* (cristalvioletto, violetto di metile), *dirette* (rosso Congo, rosso sirius) e *fluorescenti* (tioflavina T o S). La perdita della colorazione con il rosso Congo dopo pretrattamento delle sezioni di tessuto renale con permanganato di potassio è caratteristica dell'amiloide AA. La birifrangenza al microscopio a luce polarizzata è una caratteristica comune di tutte le amiloidi dopo colorazione con il rosso Congo. La birifrangenza è data dall'alternanza di tratti di fibrille colorate con il rosso Congo. Le colorazioni metacromatiche e quella con la tioflavina T non sono altamente specifiche per cui è facile osservare falsi negativi nel primo caso e falsi positivi con la tioflavina.

L'*amiloide si localizza in tutte le strutture del rene*. Nei glomeruli la deposizione può essere mesangiale, parietale o in corrispondenza dell'ilo quando i depositi sono molto scarsi (Fig. 7.130, DVD). Spesso la deposizione comincia dall'ilo e si estende gradualmente a tutto il glomerulo dando un aspetto nodulare quando la deposizione è massiva (Fig. 7.131, DVD). L'amiloide AL si localizza prevalentemente nelle pareti dei capillari, mentre la forma AA sarebbe responsabile dei depositi nodulari. La presenza delle cariche negative e di glicosaminoglicani nella membrana basale glomerulare favorisce la deposizione e l'accumulo delle fibrille di sostanza amiloide.

Le fibrille dell'amiloide, che si localizzano nelle membrane basali dei glomeruli e dei tubuli, tendono a orientarsi in fasci paralleli e formano spicole argirofile che sono simili a quelle della glomerulonefrite membranosa, ma si differenziano perché sono più voluminose e irregolarmente distribuite (Figg. 7.132-7.137, DVD).

La forma nodulare dell'amiloidosi si differenzia dai depositi nodulari della glomerulonefrite membranoproliferativa e della nefropatia diabetica per l'ipocellularità e le colorazioni specifiche; inoltre nella forma diabetica e nella malattia da depositi di catene leggere c'è una positività alla colorazione con il PAS. Depositati di amiloide si osservano nelle pareti dei vasi di medio e piccolo calibro e nell'interstizio (Fig. 7.138, DVD e Fig. 7.139, DVD). La distribuzione dell'amiloide nei glomeruli può essere di entità variabile con aspetto segmentario e focale.

Le tecniche dell'*immunofluorescenza* e dell'*immunoenzimatica* (perossidasi-antiperossidasi o avidina-biotina) mostrano i diversi tipi di amiloide utilizzando antisieri per catene leggere (κ e λ) (Figg. 7.140-7.143, DVD), calcitonina, prealbumina, β_2 -microglobuline, proteina AA e componente P dell'amiloide. Quest'ultima è presente in tutte le forme di amiloide. La gran parte delle amiloidosi renali è causata dall'amiloide AA e AL; pertanto è sufficiente eseguire le colorazioni con antisieri contro le catene leggere κ e λ (AL) e la proteina AA per la diagnosi differenziale.

La *microscopia elettronica* mostra l'aspetto fibrillare (fibrille del diametro di 8-10 nm) dei depositi di amiloide con una distribuzione irregolare e disordinata che altera il mesangio e le pareti dei capillari (Fig. 7.144, DVD e Fig. 7.145, DVD).

DIAGNOSI

La malattia può essere sospettata sulla base del quadro clinico che varia in rapporto alla sede di deposizione dell'amiloide. Tuttavia è necessaria la conferma istologica che si ottiene con la **biopsia dell'organo maggiormente coinvolto**. Esistono alternative meno invasive come la **biopsia del grasso periombelicale**. La sensibilità della colorazione con rosso Congo del grasso addominale è del 80-90% per l'amiloidosi AL e del 65-75% per l'amiloidosi AA. Comunque la sostanza amiloide può essere ricercata anche a livello della mucosa gengivale e rettale. Realizzata la diagnosi con l'esame istologico, è necessario conoscere il tipo di amiloidosi che si ottiene con le tecniche di immunofluorescenza e di immunoenzimatica. È necessario anche valutare l'eventuale presenza di una discrasia plasmacellulare con l'**agobiopsia del midollo osseo** nel caso si tratti di forma AL o di processi flogistici cronici nella forma AA o di manifestazioni analoghe in altri componenti della famiglia nella forma ereditaria.

La **scintigrafia** con componente P radiomarcata o con tecnezio-99m coniugato con aprotinina serve per valutare l'entità di coinvolgimento degli organi e per monitorare la malattia, come storia naturale e come risposta alla terapia.

COMPLICANZE

Le cause di morte in ordine di frequenza sono: l'**insufficienza renale** nelle forme primitive, l'**insufficienza cardiaca** in quelle secondarie, seguono in entrambe le forme la **sepsi**, le **complicanze emorragiche**, la **cachessia** da interessamento dell'apparato gastroenterico.

DECORSO CLINICO

I vari tipi di amiloidosi hanno un andamento progressivo che porta nel giro di pochi anni alla compromissione di tutti gli organi e conseguentemente alla morte. Il **decorso clinico** tende inevitabilmente verso l'insufficienza dei vari organi compromessi. I tempi di progressione verso l'uremia terminale sono estremamente variabili.

L'intervallo di tempo tra l'esordio della nefropatia e l'insufficienza renale terminale nelle forme primitive varia da 6 a 24 mesi circa, mentre nelle forme secondarie è più lungo, ma di difficile valutazione.

PROGNOSI

La **prognosi** dipende:

- dal **tipo di amiloidosi** (la sopravvivenza dei pazienti con amiloidosi AA è maggiore di quelli con forma AL e risente in modo significativo dell'andamento del processo flogistico in risposta alla terapia; i pazienti con depositi di catene leggere λ presentano una prognosi peggiore rispetto a quelli con catene leggere κ);
- dall'**interessamento degli organi** (la sopravvivenza è minore nei casi con interessamento cardiaco);
- dal **tipo di malattia** che è responsabile dell'amiloidosi (prognosi infausta nei casi di mieloma conclamato).

TERAPIA

Nell'**amiloidosi AL** è necessario effettuare il blocco della produzione delle catene leggere, che oggi viene praticato con la **chemioterapia**.

È stata dimostrata una sopravvivenza più elevata nei pazienti che rispondono ai citostatici (melfalan 0,20 mg/kg/die) in associazione ai cortisonici (prednisone 100 mg/die) per 4 giorni ogni 4-6 settimane. La durata della terapia deve essere modulata considerando la mielotossicità del farmaco. Sono suggeriti cicli ogni 4-6 settimane per 12-24 mesi. Nei pazienti con insufficienza renale cronica (clearance creatinina <40 ml/min) il melfalan deve essere ridotto del 50%.

Se vi è un peggioramento della funzione renale dopo 3 mesi di terapia, si deve interrompere la terapia. Una risposta positiva alla terapia è data da:

1. una riduzione della componente monoclonale (50%);
2. una riduzione della proteinuria;
3. un miglioramento della frazione cardiaca di eiezione;
4. un miglioramento dell'assorbimento intestinale;
5. una riduzione della fosfatasi alcalina (50%);
6. un miglioramento dello stato di performance.

Altri schemi terapeutici sono la chemioterapia ad alte dosi e il *trapianto autologo di midollo o di cellule staminali*. Quest'ultimo è controindicato nei pazienti con amiloidosi cardiaca. I pazienti che possono beneficiare del trapianto con cellule staminali devono avere un'età <70 anni, un ispessimento del setto interventricolare <15 mm, una frazione di eiezione >55% e una creatininemia <2 mg/dl. La somministrazione della iododossorubicina, un'antraciclina che sembra interagire direttamente con i depositi di amiloide, promuove il riassorbimento dell'amiloide. L'elevata cardiotoxicità del farmaco è un notevole limite al suo impiego.

Nell'*amiloidosi AA l'eradicazione del processo infiammatorio* o la sua soppressione, come la terapia dell'artrite reumatoide, possono migliorare la sintomatologia clinica.

Buoni risultati si possono ottenere con la somministrazione della *colchicina* nelle forme di amiloidosi secondaria. Questo farmaco è in grado di bloccare la sintesi e la secrezione della SAA e l'attività chemiotattica dei granulociti neutrofili. Il monitoraggio dei livelli sierici della proteina SAA rappresenta un buon indice per valutare la risposta alla terapia. La concentrazione sierica deve essere <10 mg/dl. La colchicina viene somministrata alla dose giornaliera di 1-2 mg; tale terapia necessita del controllo della funzione renale. È possibile utilizzare anche agenti alchilanti come il clorambucil e la ciclofosfamide.

Nei pazienti con sindrome nefrosica è consigliabile limitare l'uso dei diuretici e degli ACE-inibitori (fenomeni ipotensivi) e dei cardiocinetici (aritmie). Quando è presente l'insufficienza renale cronica terminale si può utilizzare il trattamento dialitico periodico. La sopravvivenza di questi pazienti è più breve rispetto a quella degli altri uremici cronici (53% rispetto al 73% dopo 2 anni). Il rene trapiantato presenta una buona e prolungata funzione, ma la cardiopatia da amiloidosi si conferma come fattore prognostico importante ai fini della sopravvivenza del paziente.

Le nuove strategie terapeutiche sono rivolte a bloccare le tre fasi dell'amiloidogenesi:

- a) ridurre l'abnorme produzione di proteine precursori in modo specifico secondo il tipo di malattia;
- b) stabilizzare il processo di fibrillogenasi (inibizione del GAG, Fibrillex);
- c) incrementare la clearance dell'amiloide (immunoterapia con l'uso di anticorpi monoclonali; destabilizzare la componente SAP contenuta nella sostanza amiloide).

AMILOIDOSI RENALE

Definizione

Interessamento renale per deposizione di sostanza amiloide nell'amiloidosi primaria e nel mieloma (forma AL) e nel corso delle malattie infiammatorie o neoplastiche nell'amiloidosi secondaria (forma AA).

Eziopatogenesi

Nelle forme AL produzione abnorme di catene leggere amiloidogeniche da parte delle plasmacellule.

Nelle forme AA produzione elevata di proteina AA conseguente alla permanenza di stimoli infiammatori cronici.

(segue)

(continua)

Sintomatologia

Astenia, dimagrimento, porpora.
 Epitomegalia, splenomegalia, macroglossia.
 Disturbi gastroenterici, cardiaci, neurovegetativi.
 Sindrome nefrosica (80% dei casi).
 Insufficienza renale cronica (33% dei casi).

Dati di laboratorio

Anemia.
 Incremento della creatinemia e azotemia.
 Proteinuria.
 Ecografia: aumento di volume dei reni.
 Biopsia di tessuti (mucosa gengivale e rettale).

Biopsia renale

MO: depositi di amiloide nei glomeruli in sede mesangiale, parietale e a livello dell'ilo, che in alcuni casi assume un aspetto nodulare; depositi di amiloide nelle pareti dei vasi di medio e piccolo calibro e nell'interstizio.
 IMF: depositi fluorescenti nei glomeruli, nei vasi e nell'interstizio. Con gli antisieri si differenziano le forme AL e AA.
 ME: aspetto fibrillare dei depositi di amiloide.

Caratteristiche cliniche delle diverse forme di amiloidosi

Amiloidosi primitiva (AL): prevalenza del sesso maschile, età adulta o senile, manifestazioni renali (50-80%), manifestazioni extrarenali.
Amiloidosi secondaria (AA): colpiti entrambi i sessi, età variabile, manifestazioni renali (80-100%), manifestazioni extrarenali.
Amiloidosi familiare (AF): sesso ed età variabili, area geografica, familiarità autosomica recessiva, manifestazioni renali, attacchi ricorrenti di febbre e sierositi.

Decorso clinico

Insufficienza renale cronica.
 Insufficienza cardiaca.
 Sepsì.
 Complicanze emorragiche.
 Cachessia.

Terapia

Amiloidosi AL: melfalan (0,20 mg/kg/die) e prednisone (100 mg/kg/die) per 4 giorni ogni 4-6 mesi per un anno.
Amiloidosi AA: eradicazione del processo infiammatorio, colchicina (1-2 mg/die).

GLOMERULOPATIE FIBRILLOSE

Materiale fibrillare a forma di microtubuli si può accumulare a livello mesangiale e della membrana basale glomerulare. Queste forme, diagnosticabili con la microscopia elettronica, sono definite glomerulopatie fibrillose e sono **caratterizzate da depositi organizzati di sostanze non amiloidi**. Le microfibrille, fornite da tubuli con lume, sono costituite da immunoglobuline G e sono negative alla colorazione del rosso Congo. Lo schema, illustrato nella figura, individua le diverse forme non amiloidogeniche con differente diametro dei microtubuli e differente disposizione nei depositi (Fig. 7.146).

Glomerulopatia fibrillare

La glomerulopatia fibrillare fa parte del gruppo delle malattie glomerulari con depositi monoclonali di immunoglobuline in forma organizzata. Essa è caratterizzata da una **sindrome nefrosica** con **micro o macroematuria**, **ipertensione arteriosa** e **insufficienza renale cronica**.

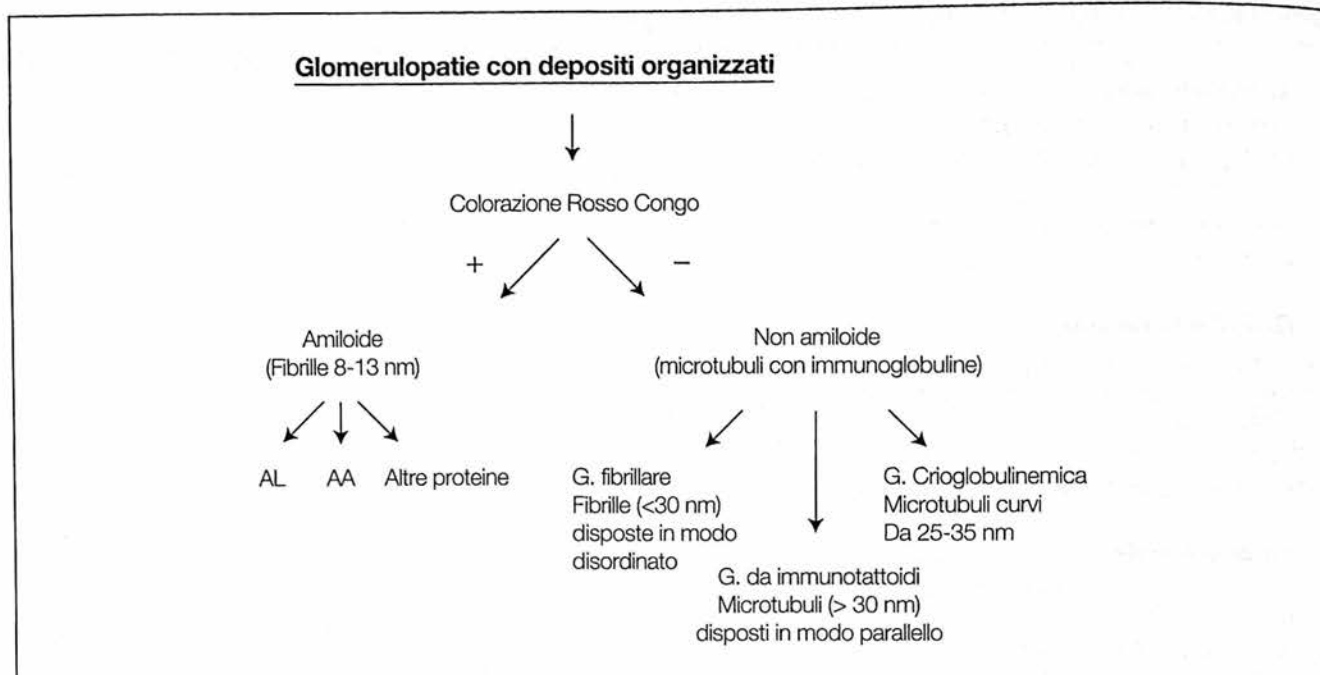


Figura 7.146 Glomerulopatie con depositi organizzati.

La malattia compare in soggetti adulti (età intorno ai 50-60 anni) ed è causata dalla deposizione di fibrille, di maggior spessore (12-30 nm) rispetto a quelle dell'amiloide e negative con la colorazione del rosso Congo e della tioflavina T, a livello del flocculo glomerulare. I depositi fibrillari contengono IgG e complemento. La capacità di aggregarsi in strutture fibrillari o microtubulari è dovuta a una relativa omogeneità delle Ig per analogia a quanto avviene nella formazione di fibrille nell'amiloide AL. In alcuni casi è presente anche la componente P dell'amiloide oppure fibronectina.

L'**esame istologico** della biopsia renale mostra un ispessimento della parete dei capillari glomerulari e del mesangio per la presenza di materiale amorfo positivo con la colorazione dell'acido periodico di Schiff. L'aspetto può essere quello di una glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite membrano-proliferativa, glomerulonefrite mesangiale, glomerulonefrite proliferativa endocapillare. Si possono riscontrare occasionalmente trombi ialini e semilune. L'**immunofluorescenza** mostra depositi granulari di IgG (in particolar modo IgG4) e C3 nella parete dei capillari e nel mesangio. Questa metodica e quella della **microscopia elettronica** hanno portato alla denominazione di glomerulopatia fibrillare perché i depositi sono costituiti da fibrille non ramificate distribuite nella matrice mesangiale, nella membrana basale glomerulare in corrispondenza della lamina densa e in sede sottoepiteliale; in alcuni pazienti anche nella membrana basale tubulare.

Le fibrille hanno un andamento rettilineo con disposizione disordinata.

Il **decorso clinico** della malattia è lento, caratterizzato da un deterioramento progressivo della funzione renale sino all'uremia terminale in circa la metà dei casi nell'arco di 2-4 anni. Attualmente non esiste una terapia adeguata; si possono somministrare corticosteroidi e farmaci citotossici.

Glomerulopatia da immunotattoidi

La glomerulopatia da immunotattoidi è stata descritta per la prima volta da Schwartz e Lewis nel 1980 che riscontrarono la **presenza di depositi microtubulari costituiti da immunoglobuline nei glomeruli** di una paziente affetta da sindrome nefrosica.

La malattia compare nella sesta decade di vita con una presentazione clinica analoga a quella della glomerulopatia fibrillosa; tuttavia può essere associata a gammopatia monoclonale, malattie linfoproliferative e ipocomplementemia. La malattia è causata dalla deposizione di fibrille microtubulari del diametro >30 nm in sede sottoepiteliale con aspetto a pettine della membrana basale glomerulare; la deposizione è limitata solo ai reni.

L'**esame istologico** della biopsia renale rivela un quadro di glomerulonefrite membranosa atipica oppure di

glomerulonefrite membrano-proliferativa o di glomerulonefrite proliferativa diffusa. I depositi non si colorano con il rosso Congo. All'immunofluorescenza si osservano depositi glomerulari di IgG e C3 e livello dei capillari glomerulari e in sede mesangiale.

Le IgG possono avere solo catene leggere κ o λ . La *microscopia elettronica* permette di differenziare la glomerulopatia da immunotattoide (depositi di fibrille microtubulari del diametro >30 nm disposte in parallelo e composte prevalentemente da IgG, associata a malattia linfoproliferativa) dalla glomerulopatia fibrillare (depositi di fibrille micro tubulari del diametro 12-30 nm disposte in modo disordinato, di tipo IgG4).

Il decorso clinico e la terapia sono analoghi a quelli della glomerulopatia fibrillare.

Glomerulonefriti postinfettive

DEFINIZIONE

Sono glomerulonefriti che si presentano spesso con una sindrome nefritica, in altri casi con una sindrome nefrosica, in occasione di malattie batteriche, virali e protozoarie.

EPIDEMIOLOGIA

La più alta incidenza di glomerulonefriti postinfettive si osserva nei *paesi tropicali* dove è presente un'elevata frequenza di infezioni come malaria, schistosomiasi ed epatite da virus C. Inoltre un'alta incidenza di forme glomerulari lievi e subcliniche si osserva nel 3% di individui con infezioni non streptococciche delle alte vie respiratorie.

EZIOLOGIA

L'attuale fenomeno migratorio di soggetti provenienti dall'Europa dell'Est e dal Nord Africa nel nostro paese e nel resto dell'Europa occidentale ha reso attuale questa patologia precedentemente confinata ai paesi sottosviluppati; pertanto è obbligatorio conoscere queste glomerulonefriti che rappresentano le complicanze di numerose malattie infettive elencate nella tabella 7.26.

La *glomerulonefrite acuta poststreptococcica* è la forma postinfettiva più frequente che si riscontra nella pratica clinica. Diversi Autori classificano questa forma come primitiva perché molti studi sulla presenza di antigeni streptococcici e relativi anticorpi osservati nei depositi glomerulari sono stati inconsistenti o negativi. Pertanto questa forma è stata descritta fra le glomerulonefriti primitive.

Tabella 7.26 Infezioni che possono causare una glomerulonefrite

Infezioni batteriche	Infezioni virali	Infezioni fungine	Infezioni parassitarie
• Endocardite • Streptococciche • Stafilococciche • Pneumococciche • Setticemie da Gram-negative • Meningococcemie • Brucellosi • Salmonellosi • Shigellosi • Leptospirosi • Yersiniosi • Rickettsiosi • Legionellosi • Sifilide • Infezioni da micoplasmi • Malattia da graffio di gatto	• Influenza A e B • Adenovirus • ECHO-virus • Arbovirus • Virus di Epstein-Barr • Citomegalovirus • Cocksackievirus • Herpes • Varicella • Morbillo • Parotite • Immunodeficienza primitiva	• Candidosi • Istoplasmosi • Aspergilliosi	• Malaria • Filariosi • Toxoplasmosi • Bilharziosi • Schistosomiasi • Leishmaniosi • Kala-azar • Echinococcosi • Leptospirosi • Trichinosi

La **glomerulonefrite in corso di endocardite batterica** da stafilococco aureo è molto frequente oggi per l'esteso uso di droghe iniettate per via endovena. La porta di entrata del germe è quella cutanea. La glomerulonefrite può manifestarsi dopo settimane o mesi dall'inizio dell'infezione.

La **glomerulonefrite da shunt e protesi vascolare** infetta si osserva nei soggetti con idrocefalo portatori di shunt ventricoloatriale o peritoneale infetto. La frequenza di una glomerulonefrite in questi pazienti è del 4-6% e l'intervallo tra impianto della protesi e nefropatia varia da 2 mesi a 14 mesi. I germi in causa in ordine di frequenza sono: stafilococco albo coagulasi-negativo, stafilococco aureo, *Corynebacterium*, *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes* e micrococco.

La **glomerulonefrite associata ad ascessi viscerali** si osserva in soggetti affetti da infezioni viscerali suppurate indotte da germi Gram-positivi e negativi (ascessi intratoracici, subfrenici, appendicolari, osteomielite acuta, aborto settico, ferite infette). L'intervallo di esordio della malattia è di alcune settimane sino a 3 anni.

La **glomerulonefrite da sepsi** è oggi molto frequente nel tossicodipendente che assume la droga per via venosa. Il germe in causa è lo stafilococco aureo coagulasi-positivo. L'endocardite si localizza a livello della valvola tricuspide e si associa ad ascessi polmonari multipli.

La **glomerulonefrite tifosa** si può osservare in una bassa percentuale di pazienti che hanno un ileotifo.

Le **glomerulonefriti virali**, caratterizzate da una sindrome nefritica acuta, possono insorgere in coincidenza o poco dopo l'instaurarsi della fase ematica o esantematica di varicella, morbillo, parotite. Alcuni casi sono stati segnalati anche durante la mononucleosi infettiva. Infine si possono riscontrare sindromi nefritiche acute in coincidenza di episodi influenzali (mixovirus, influenza A e B, *Coxsackievirus*, *Arbovirus*) e di somministrazione di vaccini. Questi casi molte volte rientrano nelle riacutizzazioni di una glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA. È importante conoscere dettagliatamente l'anamnesi del paziente.

La **glomerulonefrite da virus dell'immunodeficienza acquisita** è stata descritta recentemente nei pazienti affetti da AIDS che presentano la malattia da molto tempo. Tuttavia tale forma è stata osservata anche nei portatori asintomatici e nella fase pre-AIDS. Oggi la malattia è definita *HIV associated nephropathy* perché si può osservare in tutte le fasi della malattia.

La **glomerulonefrite da citomegalovirus** si osserva in due gruppi di pazienti:

- a) bambini con grave infezione congenita o neonatale;
- b) pazienti sottoposti a trapianto renale. In questi ultimi il 66% circa presenta una sierologia positiva per infezione da *citomegalovirus* e metà dei pazienti elimina cronicamente il virus nelle urine.

La **glomerulonefrite in corso di malaria** è una complicanza che si riscontra in alcuni pazienti affetti da malaria quartana che vivono in Nigeria e nell'Africa occidentale. Tuttavia in alcuni casi la malaria non è documentabile per cui oggi questa forma è definita "nefropatia tropicale". Essa si manifesta con una sindrome nefrosica in particolar modo nei bambini.

Una **glomerulonefrite** si può riscontrare **in occasione di altre parassitosi** (bilharziosi, leishmaniosi, filariosi, oncocercosi). La nefrite da bilharziosi si osserva nel 15% dei soggetti affetti dalla malattia che vivono nelle zone endemiche del Sud America; essa è una complicanza della forma epatosplenica. Compare dopo 5 anni dall'instaurarsi della fibrosi epatica che, a sua volta, si manifesta dopo 10 anni di infezione.

PATOGENESI

Nella gran parte di queste glomerulonefriti il meccanismo patogenetico, responsabile del danno renale, è rappresentato dagli **immunocomplessi circolanti** che hanno una componente antigenica nota e si depositano a livello glomerulare. In alcune di queste forme la tecnica dell'immunofluorescenza ha dimostrato nei depositi glomerulari uno o più antigeni dell'agente eziologico. Inoltre in molti casi, dopo l'eliminazione dell'agente responsabile della malattia, si osserva una riduzione dei livelli sierici di immunocomplessi circolanti. Essi sono l'espressione dell'abnorme stimolazione

del sistema immunitario da parte dell'agente eziologico responsabile della malattia. Solo nella forma da AIDS gli immunocomplessi sarebbero un epifenomeno presente in tutti i pazienti affetti da immunodeficienza primitiva mentre le linfocine e l'interferone, prodotti dai linfociti infettati dal virus, provocherebbero alterazioni della permeabilità della membrana glomerulare e conseguentemente la proteinuria. Un'ipotesi alternativa sarebbe l'azione diretta del virus sulle cellule renali perché la tecnica dell'ibridizzazione *in situ*, applicata alle biopsie renali, ha evidenziato alcuni antigeni del virus.

SINTOMATOLOGIA

Il quadro clinico può essere rappresentato da una *sindrome nefritica* o *nefrosica*. La prima si osserva nelle forme batteriche e virali, mentre la seconda è più frequente nelle malattie parassitarie e molto meno nelle infezioni batteriche e virali.

DATI DI LABORATORIO

Nelle nefriti in corso di endocarditi batteriche, sepsi e shunt infetti si osservano elevati livelli sierici di *immunocomplessi circolanti*, *ipocomplementemia* (C4, C3, C5b-9), *crioglobuline* e *fattore reumatoide*. I valori degli immunocomplessi e della complementemia si correlano con il decorso clinico e la risposta alla terapia. Infatti negli shunt infetti la sostituzione della valvola è seguita da una riduzione degli immunocomplessi e da una normalizzazione della complementemia (Fig. 7.147).

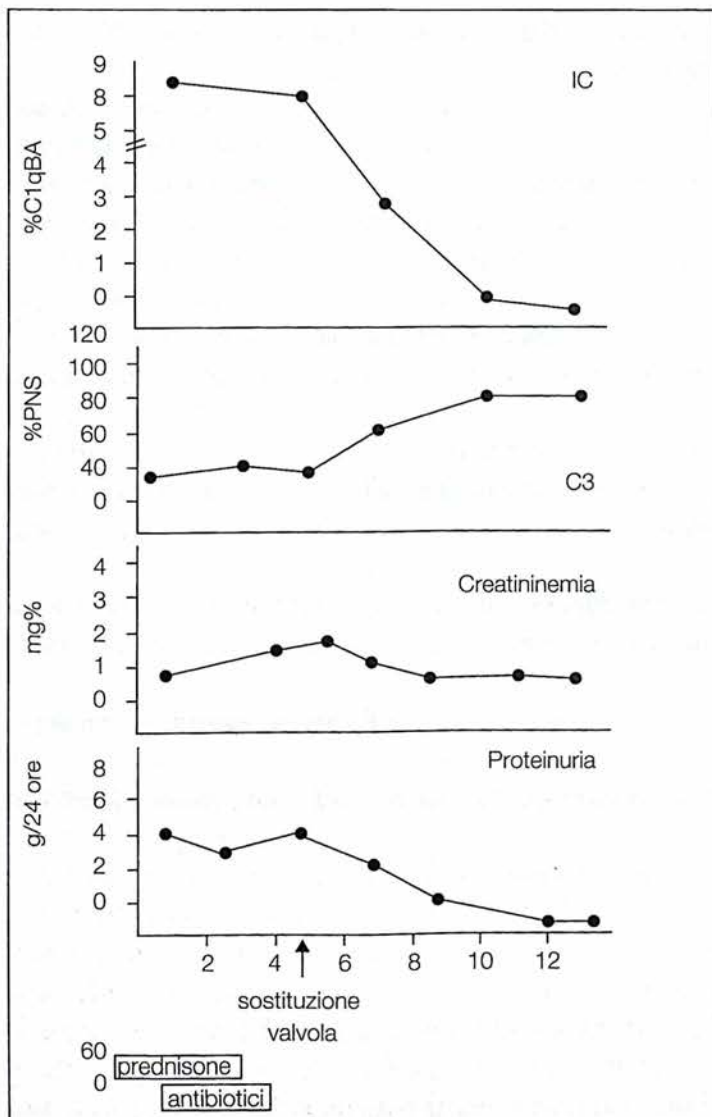


Figura 7.147 Riduzione dei livelli sierici di immunocomplessi circolanti (IC) e incremento del C3 (valore espresso in % del pool dei sieri normali, PNS) dopo sostituzione dello shunt ventricoloatriale in un ragazzo di 13 anni affetto da glomerulonefrite. Il miglioramento della funzione renale nella nefrite da shunt infetto è caratterizzato da riduzione della creatininemia e della proteinuria giornaliera. La precedente terapia con prednisone e antibiotici non aveva sortito alcun esito positivo.

I valori sierici della creatinina possono oscillare e sono in rapporto alla gravità del danno renale.

L'esame delle urine rivela spesso *microematuria* e *proteinuria* che può essere *lieve* (valori che oscillano tra 1 e 2 g/24 ore) o *nefrosica* (nelle forme membranose e membrano-proliferative).

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

Nella *glomerulonefrite da endocardite batterica* la *microscopia ottica* mostra un'ipercellularità glomerulare e cellule infiammatorie (monociti e neutrofili).

Nella *forma focale* (30% dei casi), definita in passato embolica, sono presenti fenomeni proliferativi e necrotizzanti focali e segmentari, semilune epiteliali circoscritte con evoluzione verso la sclerosi e sinechie.

Nella *forma diffusa* (70% dei casi) si osserva una proliferazione endocapillare e mesangiale associata a essudazione. L'interessamento è diffuso e globale. L'*immunofluorescenza* evidenzia depositi granulari di IgG, IgM, C3, C1q e C4 nella membrana basale e nel mesangio.

La *microscopia elettronica* conferma l'irregolarità dei depositi elettrondensi a livello sottoendoteliale, sottoepiteliale e mesangiale. Nelle forme focali prevale la localizzazione mesangiale mentre in quelle diffuse la sede parietale.

Nello *shunt infetto* si osserva alla *microscopia ottica* una *glomerulonefrite membrano-proliferativa tipo I*, in alcuni casi una *forma proliferativa diffusa*. All'*immunofluorescenza* si riscontrano depositi granulari di IgM, IgG, C3, C1q e C4. La *microscopia elettronica* mostra i depositi in sede sottoendoteliale e mesangiale. Un quadro analogo si osserva nel corso degli *ascessi viscerali*.

Nella *nefrite da sepsi* il quadro istologico è quello di una *glomerulonefrite focale necrotizzante o proliferativa diffusa extracapillare*, con depositi granulari di IgG e C3.

Nella *febbre tifoidea* si osserva una *glomerulonefrite proliferativa mesangiale, focale o diffusa con depositi di IgA, IgG, IgM, C3 in sede mesangiale e parietale*.

Nella *nefropatia associata a infezione da HIV alla microscopia ottica* si possono osservare *diverse forme istologiche*: una lieve ipercellularità mesangiale con aumento della matrice oppure una sclerosi glomerulare, focale e segmentaria, focale o globale. Inoltre sono presenti notevoli alterazioni tubulo-interstiziali caratterizzate da edema, infiltrazione di linfociti, plasmacellule e fibroblasti; fenomeni degenerativi delle cellule tubulari. All'*immunofluorescenza* si riscontrano depositi focali e segmentari di IgM e C3 su gruppi di anse periferiche e nel mesangio. La *microscopia elettronica* mostra alcuni reperti ultrastrutturali che sono diagnostici di questa nefropatia. Essi sono le inclusioni tubuloreticolari nelle cellule endoteliali, la trasformazione granulare della cromatina nucleare delle cellule tubulari e interstiziali e i corpi nucleari presenti nel nucleo delle cellule tubulari e dei fibroblasti dell'interstizio.

Nella *nefropatia da infezione da citomegalovirus* si osserva al *microscopio ottico* un rigonfiamento delle cellule endoteliali con citoplasma eosinofilo, accumulo di materiale fibrillare nel lume capillare e infiltrazione di cellule mononucleate nei glomeruli. All'*immunofluorescenza* si osservano depositi mesangiali e sottoendoteliali di IgM e C3.

Nelle *nefriti virali* si osservano una *forma proliferativa diffusa* con risoluzione dopo la guarigione dell'infezione e una *forma proliferativa mesangiale*; raramente si riscontra una glomerulonefrite proliferativa endo ed extracapillare.

Nella *glomerulonefrite in corso di malaria* il quadro istologico mostra una *forma membranosa* con depositi di IgG, IgM, C1q lungo le anse periferiche.

Nella *bilharziosi* si osserva una *glomerulonefrite membrano-proliferativa tipo I* o una *glomerulosclerosi focale*.

Le stesse forme si possono riscontrare anche nelle altre parassitosi.

DECORSO CLINICO, PROGNOSI E TERAPIA

Nella *glomerulonefrite in corso di endocardite batterica* l'uso degli antibiotici può eradicare la malattia e normalizzare la funzione renale. Nei casi di insuccesso terapeutico, per intervento tardivo o inadeguato, si ha un peggioramento della funzione renale per trasformazione delle lesioni pro-

liferative infiammatorie in fibrosi. In questi pazienti si ha una progressione verso l'insufficienza renale cronica. L'evoluzione a breve e a lungo termine è legata all'intensità della proliferazione extracapillare e alla presenza di lesioni vascolari e interstiziali.

Le indicazioni terapeutiche sono l'antibioticoterapia mirata sul ceppo batterico responsabile dell'endocardite, i corticosteroidi e la plasmateresi. La tempestività della terapia è molto importante.

Nella *glomerulonefrite da shunt ventricoloatriale infetto* la presenza di lesioni di tipo membranoproliferativo fa evolvere la malattia verso l'insufficienza renale cronica. Tuttavia questa progressione è lenta nei casi in cui si asporta lo shunt infetto che è la sede da cui parte lo stimolo per la formazione degli immunocomplessi. Questo provvedimento terapeutico va eseguito se l'antibioticoterapia non ha eradicato l'infezione (reperto negativo della coltura del liquor cerebrospinale). La prognosi è favorevole se viene dominata l'infezione e dipende dalla precocità della diagnosi e dell'intervento terapeutico. La prognosi è peggiore nelle forme extracapillari.

Nella *glomerulonefrite secondaria ad ascessi viscerali* si può osservare la guarigione se il focolaio infetto è asportato completamente, mentre la sua persistenza comporta la progressione del danno renale con evoluzione verso l'insufficienza renale cronica.

Le *glomerulonefriti virali in corso di malattie esantematiche* hanno una prognosi benigna perché regrediscono con la guarigione della malattia.

La *glomerulonefrite in corso di immunodeficienza acquisita* presenta un decorso clinico cronico ed evolve lentamente verso l'insufficienza renale cronica. Nei pazienti che presentano solo una proliferazione mesangiale l'evoluzione verso l'uremia è più lenta; mentre nei casi con sindrome nefrosica conclamata e AIDS le aspettative di vita sono estremamente sfavorevoli. Nella maggior parte dei casi i soggetti muoiono dopo 6 mesi dall'esordio anche se entrano in un programma di dialisi. La morte interviene per cachessia, infezioni, emorragie, neoplasie.

L'esperienza terapeutica con l'AZT è troppo limitata per esprimere un giudizio sull'efficacia del farmaco nel ridurre la proteinuria. Gli steroidi e i farmaci immunosoppressori possono peggiorare la malattia generale.

Nella *glomerulonefrite in corso di malaria* la terapia antimalarica non sempre determina una remissione della sindrome nefrosica. La prognosi dipende anche dallo stato di nutrizione del paziente mentre la terapia immunosoppressiva e steroidea non è efficace e può favorire le infezioni nel soggetto denutrito.

Nelle *altre forme secondarie a parassitosi* il decorso verso l'insufficienza renale cronica è frequente perché le terapie specifiche delle parassitosi non sembrano essere efficaci nel controllo del quadro renale.

Glomerulopatie nelle epatopatie

Il danno renale nel corso di epatopatie è differente a seconda che il paziente sia affetto da un'epatopatia cronica attiva o da una cirrosi.

Nell'*epatopatia cronica* l'agente eziologico responsabile della malattia è il virus B oppure il virus C dell'epatite che, tramite i loro antigeni e i rispettivi anticorpi, danno luogo alla formazione di *immunocomplessi circolanti* che si depositano a livello glomerulare. Ne consegue una *glomerulonefrite membranosa* o *membrano-proliferativa* che è frequente in alcune aree geografiche di Asia, Europa dell'Est e Africa, dove l'incidenza dell'epatite B è elevata.

Il coinvolgimento renale in questi casi è caratterizzato da *microematuria* e *proteinuria* che alcune volte può assumere un aspetto nefrosico. I dati di laboratorio più caratteristici sono la *positività per i marker del virus B o C dell'epatite* e la presenza di *immunocomplessi* circolanti. L'esame immunoistologico della biopsia renale evidenzia una glomerulonefrite membranosa o membrano-proliferativa analoga alla forma primitiva con depositi di IgG e C3. La tecnica dell'immunofluorescenza dimostra i depositi di antigeni e anticorpi del virus B o C. Questi dati indicano chiaramente che il virus è responsabile delle lesioni glomerulari.

L'uso dei corticosteroidi in queste glomerulonefriti non è consigliabile; sono stati ottenuti buoni risultati con la somministrazione dell'*interferone* che permette la riduzione della proteinuria.

Nel corso della *cirrosi epatica* si può osservare un coinvolgimento renale che si manifesta con *microematuria e/o proteinuria*; raramente è presente insufficienza renale. L'esame immunoistologico della biopsia renale evidenzia una *glomerulonefrite proliferativa mesangiale con depositi mesangiali di IgA, IgG e IgM*; in alcuni casi si può riscontrare una *glomerulonefrite membranoproliferativa con depositi mesangiali di IgA*.

In entrambe le forme le IgA depositate a livello renale sono prevalentemente polimeriche, così come nel siero il rapporto IgA mono/polimeriche è a favore di queste ultime, contrariamente a ciò che si osserva nel soggetto normale.

Oggi si ammette che questi depositi mesangiali di IgA siano l'espressione di una deposizione di immunocomplessi IgA circolanti. Essi si sono formati in seguito a una continua stimolazione del sistema immunitario da parte di antigeni alimentari che attraversano l'alterata barriera intestinale del cirrotico e non sono catabolizzati a livello del sistema reticoloendoteliale, deficitario nella sua funzione.

Glomerulopatie nel corso di neoplasie

Si può osservare una *proteinuria massiva* in un paziente ignaro di essere portatore di una neoplasia; ciò avviene in particolar modo nei soggetti anziani che giungono all'attenzione del medico per una sindrome nefrosica. Nel 65% di questi casi la sindrome nefrosica precede la scoperta di una neoplasia, che può interessare l'apparato respiratorio (bronco, polmone) o gastroenterico (stomaco, colon). Tuttavia neoplasie solide di altri organi (mammella, orofaringe, cute, rene, vescica, prostata) o neoplasie del sistema emolinfopoietico (linfoma di Hodgkin, linfosarcoma, linfoma di Burkitt, leucemia linfatica cronica) possono essere responsabili di una sindrome nefrosica.

In questi pazienti il referto immunoistologico della biopsia renale mostra una *glomerulonefrite membranosa* con depositi granulari di IgG e C3. Si ipotizza che questo quadro di immunofluorescenza sia l'espressione di depositi di immunocomplessi che si sono formati in seguito a uno stimolo del sistema immunitario da parte di un antigene tumorale. Infatti in rari casi l'asportazione chirurgica della neoplasia, quando è localizzata, determina la riduzione o la scomparsa della proteinuria e conseguentemente della sindrome nefrosica.

Il referto istologico può rilevare anche una *glomerulonefrite a lesioni minime* o una *glomerulosclerosi focale*. Queste forme sono più frequenti nelle neoplasie del sistema emolinfopoietico ed è caratteristica la regressione della sintomatologia renale dopo aver effettuato la chemioterapia per la malattia di base.

Nefropatia diabetica

DEFINIZIONE

La nefropatia diabetica è una sindrome clinica caratterizzata da albuminuria persistente, tra 30 e 300 mg/die, lento e graduale declino della funzione renale, ipertensione arteriosa e alto rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare.

La *forma iniziale o incipiente* è diagnosticata sulla presenza della microalbuminuria persistente in assenza di infezioni delle vie urinarie, anomalie urinarie o scompenso cardiaco.

La *forma manifesta o conclamata* è diagnosticata in presenza di macroalbuminuria, ipertensione arteriosa e graduale declino della funzione renale.

EPIDEMIOLOGIA

Questa malattia, descritta per la prima volta nel 1936 da Kimmelstiel e Wilson, fu identificata nella glomerulosclerosi nodulare. Negli anni successivi studi, eseguiti con la biopsia renale, dimostrarono che il coinvolgimento renale nel corso della malattia diabetica evolve in stadi successivi e che la sclerosi glomerulare, nodulare o diffusa, rappresenta solo lo stadio finale.

La forma più frequente di *diabete mellito* è quella *tipo 2* (non insulino-dipendente). Il *diabete di tipo 1* (insulino-dipendente) è la causa di glomerulopatia nel 93% dei casi, mentre la forma di tipo 2 è responsabile nel 37% dei pazienti.

La **prevalenza** della nefropatia diabetica (definita come presenza di proteinuria persistente) aumenta con la durata del **diabete insulino-dipendente**, raggiungendo un picco del 21% dopo l'età di 25 anni, mentre si riduce come frequenza (10% dei diabetici) nei soggetti che hanno manifestato il diabete dopo i 40 anni. Il rischio di sviluppare la nefropatia (3% per anno) è più elevato tra i 5 e i 15 anni dall'insorgenza del diabete; si riduce all'1% per anno nei diabetici con malattia che dura da oltre 15 anni.

La **prevalenza** della nefropatia nel paziente diabetico **non insulino-dipendente** varia tra il 14 e 16%. Essa aumenta con il tempo di durata del diabete; infatti giunge sino al 35% nei pazienti con diabete da oltre 20-25 anni.

L'**incidenza** dei pazienti con nefropatia diabetica che iniziano il trattamento dialitico è passata dal 2% (1975) al 20% (1995) in Europa. Negli Stati Uniti il 42% dei pazienti che iniziavano la dialisi nel 1995 era affetto da nefropatia diabetica; tale percentuale è ulteriormente aumentata in questi ultimi anni. Gran parte dei pazienti ha un diabete mellito non insulino-dipendente. In conclusione, la popolazione di pazienti in trattamento sostitutivo aumenta ogni anno e il maggior incremento si osserva nei diabetici non insulino-dipendenti.

EZIOPATOGENESI

La glomerulopatia diabetica, clinicamente conclamata, **compare generalmente dopo circa 20 anni dall'inizio del diabete**; tuttavia, come si è detto, solo una percentuale variabile di diabetici può presentare la glomerulopatia. Pertanto si ammette che alcuni fattori, quali l'ipertensione arteriosa e un alterato trasporto cellulare di sodio, siano i fattori genetici predisponenti all'insorgenza della glomerulopatia.

L'**iperfiltrazione glomerulare** è considerata classicamente il primo fattore responsabile della glomerulopatia nel diabete di tipo 1.

Questa alterazione emodinamica è causata da una persistente iperglicemia. Il glucosio, che passa attraverso il filtro glomerulare insieme all'acqua e al sodio, è riassorbito in eccesso con il sodio a livello tubulare prossimale; pertanto l'urina che arriva alla macula densa, situata nel tubulo distale, è povera di sodio. Poiché esiste nel rene un bilancio glomerulotubulare, per poter compensare l'aumentato riassorbimento tubulare del sodio si instaura un incremento del flusso plasmatico renale e conseguentemente un'iperfiltrazione glomerulare; quindi non si modificano la diuresi, la natriuresi e la natriemia mentre si espande il volume extracellulare.

I fattori responsabili dell'iperfiltrazione glomerulare sono l'aumentato flusso plasmatico glomerulare (aumentata clearance del PAI), che in parte dipende dalla vasocostrizione dell'arteriola efferente (dovuta all'angiotensina II), e l'aumentato gradiente della pressione intracapillare. Per contro non vi è alcuna modificazione del coefficiente di ultrafiltrazione e del gradiente di pressione oncotica.

Il secondo elemento patogenetico è rappresentato dalle **alterazioni strutturali della membrana basale glomerulare**, dovute a una diminuita sintesi di proteoglicani (acido sialico ed eparansolfato); ciò comporta una riduzione delle cariche elettriche negative sulla superficie della membrana. La presenza di queste cariche anioniche è indispensabile, perché esse respingono le proteine (albumina) che hanno una carica negativa. Pertanto tale alterazione favorisce il passaggio dell'albumina nell'urina.

Alle alterazioni strutturali della membrana basale segue il distacco delle cellule epiteliali con fusione dei pedicelli, l'espansione della matrice mesangiale e la presenza di gocce dense nelle cellule glomerulari e tubulari prossimali, che sono l'espressione del processo di endocitosi delle proteine plasmatiche.

Queste alterazioni e quelle emodinamiche sono responsabili di un aumentato traffico di proteine a livello glomerulare (membrana basale e mesangio), che determina la progressione delle lesioni renali.

A questi momenti patogenetici si aggiunge l'**ipertensione arteriosa**, che nei diabetici gioca un ruolo importante nella progressione della nefropatia. In questi pazienti ci sono anomalie del cotrasporto sodio-litio nei globuli rossi, che sono maggiormente evidenti nei diabetici di tipo 1. L'ipertensione

arteriosa ha un ruolo importante anche nei diabetici di tipo 2, come negli indiani Pima dell'Arizona e nella popolazione nera degli Stati Uniti.

La correzione dell'ipertensione arteriosa modifica notevolmente il decorso della nefropatia diabetica.

Anche una *glicemia non ben controllata* contribuisce a una rapida progressione della glomerulopatia nelle fasi precoci sino allo stadio III, mentre negli stadi successivi la nefropatia non è più influenzata dalle variazioni glicemiche. Pertanto, la presenza di elevati livelli di prodotti finali di glicazione comporta un'aumentata permeabilità vasale e un'elevata sintesi di matrice proteica a livello glomerulare con successiva sclerosi.

Un *incremento dell'apporto proteico* con la dieta favorisce la progressione della glomerulopatia perché aumenta l'iperfiltrazione glomerulare e quindi l'albuminuria.

La *riduzione delle unità nefroniche funzionanti* man mano che la glomerulopatia progredisce comporta un aumento dell'iperfiltrazione nei glomeruli residui.

Le cellule mesangiali svolgono un ruolo importante nello sviluppo delle lesioni sclerotiche glomerulari e anche la perdita dei podociti (che vanno incontro a modificazioni fenotipiche in diverse forme di glomerulosclerosi) contribuisce al danno renale in corso di diabete. Diversi fattori sono coinvolti nella patogenesi delle disfunzioni glomerulari tra cui il TGF- β , IGF-1 e VEGF, lo stress ossidativo e gli "advanced glycosilation end-products" (AGE).

Sebbene si sia dibattuto a lungo sul peso relativo delle alterazioni strutturali o emodinamiche nella patogenesi della nefropatia diabetica è ormai chiaro che i due aspetti sono strettamente interconnessi e rappresentano le due facce della stessa medaglia. Studi recenti hanno evidenziato che un ruolo fondamentale è svolto dalla incrementata produzione dei ROS (reactive oxygen species) dovuta alla attivazione della catena di trasporto degli elettroni a livello mitocondriale causata dall'eccesso di glucosio. Il glucosio in eccesso, gli AGE e i ROS agiscono di concerto nell'indurre la produzione di fattori di crescita e di citochine. In particolare il TGF- β svolge un ruolo importante nella ipertrofia renale e nell'accumulo di componenti della matrice extracellulare. D'altro canto è ormai accertato che l'angiotensina II che risulta dall'attivazione del sistema Renina-Angiotensina (causata dall'eccesso di glucosio e dalla proteinuria) è responsabile della maggior parte degli eventi chiave coinvolti nella patogenesi della nefropatia diabetica, dalle modifiche emodinamiche all'attivazione dei fattori di crescita.

Fattori di rischio per lo sviluppo della nefropatia diabetica sono la predisposizione genetica (per cui diversi componenti di una famiglia sono affetti), il sesso maschile, l'età adulta e valori elevati di emoglobina glicosilata e di colesterolo in concomitanza con una retinopatia diabetica. Il consumo di tabacco incrementa l'incidenza annuale di nefropatia.

SINTOMATOLOGIA

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 la glomerulopatia diabetica presenta una fase preclinica, che si articola in tre stadi, e una fase clinica che si compone di due stadi (Tab. 7.27). Nel diabete di tipo 2 non si conosce bene la fase preclinica della glomerulopatia, tuttavia quando questa si manifesta il decorso della fase clinica è analogo a quello della forma di tipo 1.

Nella *fase preclinica*, lo *stadio I*, definito dell'*ipertrofia* e dell'*iperfiltrazione* glomerulare, è caratterizzato dall'assenza di una sintomatologia clinica e da una funzione renale apparentemente normale; in realtà si evidenziano *poliuria* e *glicosuria saltuaria* ed è costante un *incremento del FGR* (160 ml/min). Esso è superiore del 20-50% rispetto ai soggetti normali della stessa età. Questa alterazione si osserva nel 30% dei diabetici insulino-dipendenti. L'*escrezione urinaria di albumina* è *normale* quando è presente un buon compenso glicometabolico. In questa fase non si riscontra mai la proteinuria. La pressione arteriosa è normale. L'ecografia evidenzia un *aumento di volume dei reni*. Il compenso metabolico, ottenuto con l'insulina, determina la riduzione del FGR e della dimensione dei reni. La durata dello stadio I è variabile perché dipende dal controllo della glicemia.

Nello *stadio II*, definito della *nefropatia silente*, non è presente alcuna sintomatologia; solo la *microalbuminuria* compare in occasione di sforzi fisici e abusi alimentari.

Tabella 7.27 Fasi precliniche e cliniche della glomerulopatia diabetica

	Denominazione	Durata	Sintomatologia	Lesioni renali	Patogenesi
Fase preclinica					
Stadio I	Nefropatia con ipertrofia e iperfiltrazione	Variabile	Poliuria Glicosuria Microalbuminuria (nella fase di scompenso metabolico) FGR >160 ml/min	Ipertrofia glomerulare	Aumento di volume dei glomeruli e della pressione intraglomerulare
Stadio II	Nefropatia silente	Inizia dopo 1-2 anni dall'insorgenza del diabete	Iperfiltrazione e microalbuminuria in occasione di stress fisici e alimentari	Ispessimento della membrana basale e del mesangio	Aumentata sintesi della membrana basale
Stadio III	Nefropatia incipiente	Da 10 a 20 anni	Microalbuminuria elevata e permanente (20-200 µg/min) Riduzione del FGR <160 ml/min. Ipertensione arteriosa dopo sforzo o moderatamente elevata	Lesioni intermedie tra lo stadio II e lo stadio IV	Inizia l'occlusione glomerulare
Fase clinica					
Stadio IV	Nefropatia conclamata	Qualche anno dopo	Proteinuria Albuminuria (>200 µg/min) Riduzione progressiva del FGR da 130 sino a 10 ml/min Ipertensione arteriosa costante	Occlusione glomerulare e ipertrofia dei restanti glomeruli. Infiltrati interstiziali	Incremento rapido del mesangio. Accentuazione delle occlusioni glomerulari. Infiltrazione nei restanti glomeruli
Stadio V	Uremia		RC evoluta FGR (<10 ml/min)	Occlusione di tutti i glomeruli. Fibrosi interstiziale	Lesioni avanzate

Nello *stadio III*, definito della *nefropatia incipiente*, la *microalbuminuria* è elevata e permanente; essa oscilla tra 20 e 70 mg/min nella fase iniziale e aumenta ulteriormente nella fase tardiva (70-200 mg/min). Non è evidenziabile con l'albustix, ma solo con il dosaggio immunologico (RIA-ELISA). Il *FGR*, che inizialmente era di circa 160 ml/min, *si riduce* a 130 ml/min. La *pressione arteriosa* è *spesso elevata*, specie in occasione degli sforzi fisici.

La *fase clinica*, caratterizzata da un'evidente sintomatologia, si compone degli stadi IV e V.

Nello *stadio IV*, definito della *nefropatia conclamata*, si riscontra *proteinuria*, evidenziabile con l'albustix, *microalbuminuria* (>200 mg/min) e *riduzione precoce del FGR* che, dopo essere sceso inizialmente da 130 a 70 ml/min, successivamente raggiunge valori molto bassi (30-10 ml/min). L'*ipertensione arteriosa* è *costante*; generalmente compare nel 50-75% dei pazienti. Con la progressione del danno renale, espresso dall'*incremento della creatininemia*, la percentuale dei

pazienti ipertesi aumenta. Nel 5-10% dei casi la proteinuria aumenta sino a superare i 3 g/24 ore e a causare una sindrome nefrosica.

Si può osservare anche una microematuria, tuttavia molti Autori sostengono che la sua presenza sia l'espressione di una glomerulonefrite sovrapposta.

Quindi, **il passaggio dalla microalbuminuria alla proteinuria segna il passaggio della glomerulopatia diabetica dalla fase preclinica a quella clinica**. All'inizio la proteinuria è incostante e in piccole quantità, poi diventa costante. Generalmente la fase clinica si osserva dopo 15-25 anni di trattamento insulinico nei diabetici di tipo 1. Con la comparsa della proteinuria il declino della funzione renale è rapido anche se varia in ogni paziente. Mediamente il declino del FGR è di 1 ml/min/mese nei diabetici insulino-dipendenti non trattati in modo adeguato per il compenso metabolico e l'ipertensione arteriosa.

Lo **stadio V** della glomerulopatia è caratterizzato dall'insufficienza renale cronica che evolve verso l'**uremia terminale** e il conseguente trattamento sostitutivo con l'emo- o peritoneodialisi. L'ipertensione arteriosa elevata è controllata dal trattamento dialitico. I diabetici tollerano meno l'uremia rispetto agli altri uremici cronici, per cui la loro sopravvivenza è minore.

DATI DI LABORATORIO

Il riscontro di una **microalbuminuria** rappresenta il principale dato di laboratorio della glomerulopatia diabetica iniziale perché essa è il segno di una lesione renale precoce e separa gli stadi ancora potenzialmente reversibili (I, II, III) da quelli (IV e V) che inevitabilmente evolvono verso l'uremia terminale.

La microalbuminuria è espressa in mg/min o in mg/24 ore. Essa oscilla tra 20 e 200 mg/min o tra 30 e 300 mg/24ore, a seconda delle modalità con cui vengono raccolte le urine (vedi Cap. 3). La raccolta delle urine, eseguita in condizioni controllate (riposo fisico, buon compenso glicometabolico, assenza di patologie infettive specialmente quelle delle vie urinarie), può essere effettuata sulle **urine a fresco del mattino, su quelle delle nove ore della notte o delle 24 ore**. La presenza di valori patologici deve essere confermata in almeno tre raccolte successive.

Nelle fasi iniziali della malattia diabetica la microalbuminuria deve essere controllata ogni 2-3 anni, dopo 10 anni di malattia ogni anno; dopo il primo riscontro positivo ogni 3-6 mesi insieme al FGR.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE

Al **microscopio ottico** le lesioni iniziali della glomerulopatia diabetica sono rappresentate da un aumentato volume dei glomeruli (**stadio I**) a cui segue un ispessimento della membrana basale (**stadio II**), come avviene per le membrane basali di tutti gli organi del paziente diabetico. Nello **stadio III** sono presenti l'iperplasia del mesangio, che riduce il lume dei capillari, e l'ispessimento dell'interstizio. L'incremento della matrice mesangiale è inversamente correlato con la riduzione del FGR.

Nella **fase avanzata** della glomerulopatia si osservano quattro tipi di lesioni: **sclerosi nodulare intercapillare, sclerosi intercapillare diffusa, depositi di fibrina e lesioni a goccia della capsula**.

La **sclerosi nodulare intercapillare** è la lesione più classica perché fu descritta per la prima volta da Kimmelstiel e Wilson (Figg. 7.148-7.154, DVD). I noduli sono ovali e variabili per numero e dimensione in ogni glomerulo; essi si localizzano inizialmente alla periferia del glomerulo e sono PAS-positivi. I capillari glomerulari sono dilatati e presentano microaneurismi. Anche se i noduli esprimono la lesione classica della nefropatia diabetica, essi sono presenti in altre nefropatie, come la glomerulonefrite membranosa-proliferativa di tipo I, la malattia da depositi delle catene leggere e l'amiloidosi renale.

La **sclerosi intercapillare diffusa** è più frequente dei noduli; essa è dovuta a un'espansione della matrice mesangiale che occlude il lume dei capillari.

Le **lesioni a goccia** della capsula sono situate sul foglio parietale tra la membrana basale e le cellule epiteliali; esse si colorano intensamente con l'ematossilina-eosina.

I **depositi di fibrina** sono localizzati nella parete dei capillari glomerulari.

Con il progredire della nefropatia diabetica si osserva un'*atrofia dei tubuli* e un *ispessimento delle loro membrane basali*. Nell'interstizio vi sono infiltrati linfomonocitari e granulocitari, sostituiti successivamente da una fibrosi progressiva. All'*immunofluorescenza* si osservano depositi lineari di IgG e IgM lungo il decorso della membrana basale nei glomeruli e nei tubuli; si possono trovare anche depositi di C3, albumina, fibrina. Nei noduli difficilmente si osservano depositi di immunoglobuline.

La *microscopia elettronica* mostra una *membrana basale normale* nella fase iniziale del diabete, *che diventa spessa dopo 2-5 anni di malattia* (Fig. 7.155, DVD e Fig. 7.156, DVD). L'ispessimento tende ad aumentare (circa 10 volte la norma) con il progredire della malattia. Le lesioni nodulari e la sclerosi diffusa sono l'espressione di un incremento della matrice mesangiale. Le cellule epiteliali presentano podociti normali, ma con il progredire della malattia avviene la loro fusione; alcune cellule epiteliali vanno incontro a degenerazione e si distaccano dalla membrana basale lasciando aree scoperte.

I depositi di fibrina sono costituiti da materiale elettrondenso situato sul versante endoteliale della membrana basale.

DIAGNOSI

La *nefropatia incipiente* nel paziente con diabete mellito è diagnosticata sulla base di una microalbuminuria persistente in assenza di altre anomalie urinarie, di infezioni delle vie urinarie o di cardiopatia. La diagnosi di *nefropatia diabetica conclamata* è basata sulla comparsa di una sindrome clinica caratterizzata da microalbuminuria, lento e graduale declino della funzione renale, ipertensione arteriosa e alto rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare. Per giungere alla diagnosi precoce di nefropatia diabetica incipiente si deve valutare la presenza di microalbuminuria con la striscia sensibile (metodo semiquantitativo) sulle urine fresche del mattino o sulla raccolta delle 9 o 24 ore. Se la microalbuminuria è assente, è utile effettuare il controllo ogni anno. Se invece è presente, è consigliabile eseguire il dosaggio quantitativo sulle urine delle 9 ore (oscilla tra 20 e 200 mg/min) o delle 24 ore (30-300 mg/24 ore). La presenza di microalbuminuria in due o tre dosaggi quantitativi consecutivi o a distanza di 3 o 6 mesi sono sufficienti per giungere alla diagnosi di nefropatia diabetica incipiente. In diversi studi che seguono questi criteri, il 20% circa dei pazienti con diabete di tipo 2 presenta una microalbuminuria. L'algoritmo indicato nella figura 7.157 viene osservato per lo screening, la diagnosi e il trattamento della nefropatia diabetica. Tuttavia è necessario sempre escludere i fattori fisiologici e patologici che possono causare un'aumentata escrezione di albumina (Tab. 7.28).

La *nefropatia conclamata* viene diagnosticata in presenza della macroalbuminuria e della retinopatia diabetica. L'assenza di quest'ultima suggerisce l'esecuzione della biopsia renale per valutare il tipo di lesione istologica responsabile della nefropatia.

COMPLICANZE

Le altre manifestazioni renali, che si possono osservare nel corso del diabete mellito, sono rappresentate dalla *necrosi della papilla renale* (4,4%), dalla *neuropatia autonoma* con alterato svuotamento della vescica (10%) e dalle *infezioni delle vie urinarie* (10-40%). Le complicanze acute sono l'*insufficienza renale acuta* dopo somministrazione del mezzo di contrasto (è consigliabile idratare e normalizzare la glicemia prima di eseguire un esame contrastografico), la *pielonefrite acuta* conseguente a infezione delle vie urinarie, la *rabdomiolisi* e il danno renale acuto in corso di chetoacidosi (necrosi tubulare acuta).

DECORSO CLINICO, PROGNOSI E TERAPIA

Il *decorso clinico* della glomerulopatia nei diabetici di tipo 1 è lento e progressivo. La fase preclinica ha una durata variabile di alcuni decenni mentre quella clinica è più breve e porta nello spazio di pochi anni (2-5 anni dalla comparsa della proteinuria permanente) all'insufficienza renale cronica con evoluzione verso l'uremia terminale (Fig. 7.158).

Il decorso clinico della nefropatia nel diabete di tipo 2 è meno preciso, tuttavia una percentuale

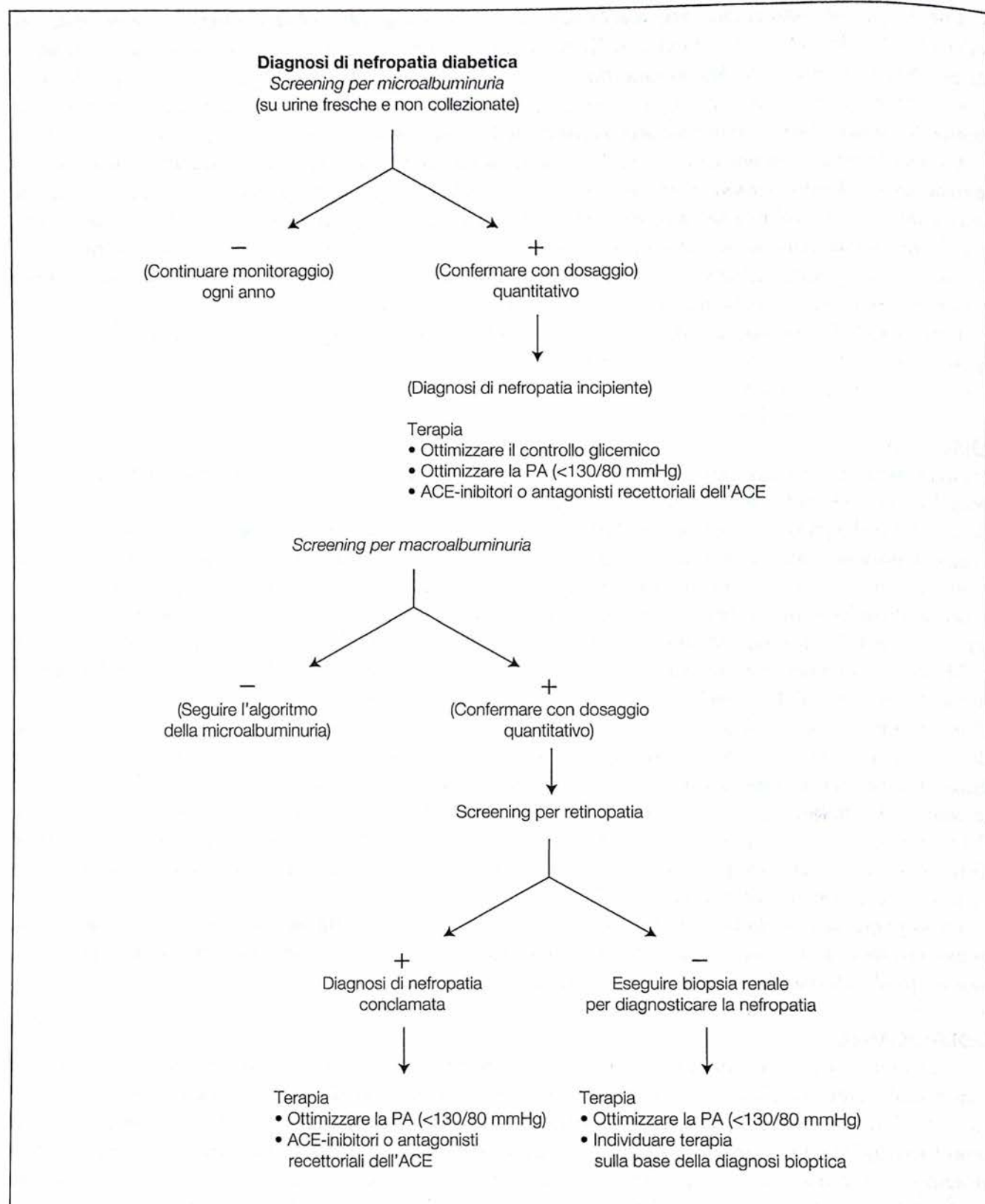


Figura 7.157 Algoritmo per lo screening, la diagnosi e il trattamento della nefropatia diabetica.

Tabella 7.28 Fattori che possono causare un aumento dell'escrezione di albumina

• Eccessivo apporto di proteine	• Leucorrea	• Infezioni delle vie urinarie
• Esercizio fisico	• Pressione arteriosa non controllata	• Scompenso cardiaco
• Ortostatismo	• Ematuria	• Diabete non controllato

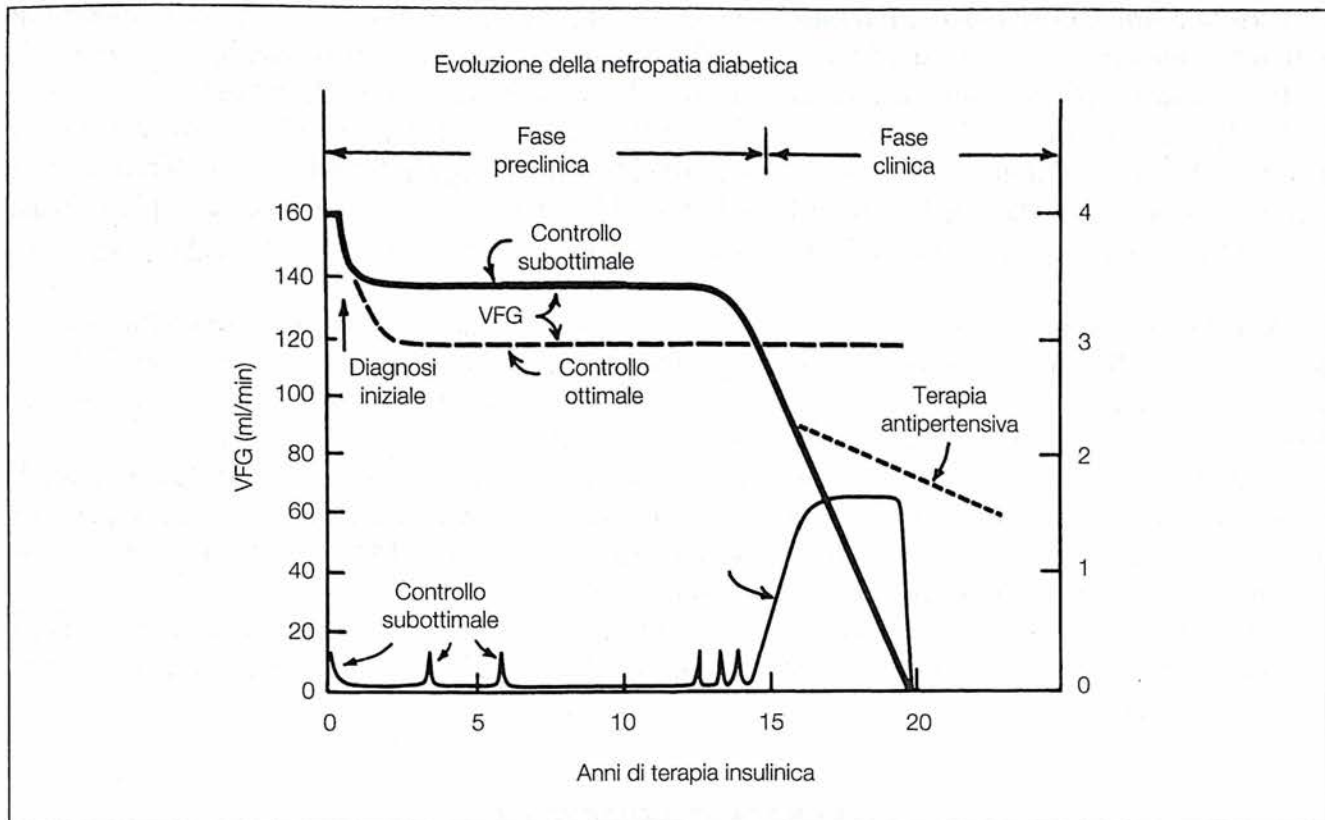


Figura 7.158 Diagramma schematico del decorso clinico della glomerulopatia diabetica in un paziente insulino-dipendente (da: Brenner e Rector, 1990).

minore raggiunge l'uremia terminale. Anche in questa forma la comparsa della microalbuminuria è un segno prognostico di progressione della malattia verso la proteinuria permanente, che compare nel 25% dei diabetici di tipo 2 dopo 20 anni di malattia. Probabilmente la bassa frequenza della nefropatia in questi pazienti è dovuta al mancato aumento di volume dei glomeruli nella fase iniziale.

Nel decorso clinico della malattia i **fattori prognostici** sfavorevoli e responsabili della progressione del danno renale sono:

- la persistente microalbuminuria non controllata nella nefropatia diabetica iniziale;
- la persistente presenza di elevati livelli di proteinuria nella forma conclamata;
- gli elevati livelli pressori non controllati con la terapia antipertensiva;
- l'ipercolesterolemia.

La **terapia** della glomerulopatia diabetica si articola su tre linee: controllo metabolico, restrizione proteica con la dieta e controllo della pressione arteriosa. Inoltre è importante ridurre il fumo e controllare l'esercizio fisico. L'osservazione di queste linee guida permette anche la prevenzione primaria (impedire che il paziente diabetico normoalbuminurico si trasformi in microalbuminurico), secondaria (impedire il passaggio della nefropatia silente a quella conclamata) e terziaria (trattamento della nefropatia conclamata per impedire o ritardare lo sviluppo dell'insufficienza renale cronica terminale, ovvero il trattamento dialitico).

Il **controllo della glicemia**, effettuato con l'uso delle pompe di insulina o con iniezioni multiple di insulina, è particolarmente necessario nella fase preclinica della malattia perché corregge l'iperfiltrazione e la microalbuminuria.

Queste misure sono inefficaci nella fase clinica, perché quando la proteinuria è permanente inevitabilmente la funzione renale peggiora progressivamente. Bisogna avere lo stesso comportamento nel diabete di tipo 2.

Il **ridotto apporto proteico alimentare**, che oscilla tra 0,9-0,6 g/kg/die di proteine, comporta un rallentamento della riduzione del FGR; ciò ritarda l'inizio del trattamento emodialitico periodico.

Il **controllo della pressione arteriosa** con l'uso degli antipertensivi, preferibilmente ACE-inibitori, rallenta l'evoluzione della nefropatia. Questi farmaci hanno anche un effetto antiproteinurico perché riducono l'eliminazione urinaria delle proteine. Un analogo effetto è stato osservato anche con l'uso dei calcioantagonisti non diidropiridinici. L'associazione dei due farmaci è più efficace nel controllo dei valori pressori, nella riduzione della proteinuria e nel prevenire la glomerulosclerosi.

Altri farmaci impiegati nella nefropatia diabetica sono gli antiaggreganti piastrinici, gli emoreologici, che modificano la viscosità ematica, gli inibitori dell'aldoso-riduttasi, gli inibitori della glicazione non enzimatica delle proteine. La frequente presenza di ipercolesterolemia suggerisce l'uso di statine, in modo da mantenere le LDL >130 mg/dl.

Nella fase clinica, prima che il paziente arrivi all'uremia terminale, è consigliabile effettuare la dieta ipoproteica (0,6 g/kg/peso corporeo ideale), mentre nella fase di uremia terminale si può eseguire l'emodialisi o la peritoneodialisi continua ambulatoriale (CAPD); quest'ultimo provvedimento sembra molto valido nei diabetici con uremia terminale.

Il trapianto rene-pancreas è l'indicazione ideale nei pazienti con diabete di tipo 1 in quanto è stato accertato che la sopravvivenza a lungo termine (2-5 anni) è migliore rispetto ai pazienti trattati con la dialisi.

NEFROPATIA DIABETICA

Definizione

Interessamento renale nel corso del diabete mellito insulino-dipendente; nel diabete non insulino-dipendente 14-16%.

Epidemiologia

Glomerulosclerosi diabetica (Kimmestiel-Wilson).

Fase iniziale: microalbuminuria.

Prevalenza nei centri dialisi: Finlandia 34%, Inghilterra 16%, Italia 11%, Stati Uniti 27%, Giappone 19%.

Diabete tipo 1: 93% di glomerulopatia.

Diabete tipo 2: 37% di glomerulopatia.

Compare dopo circa 20 anni dall'inizio del diabete.

Eziopatogenesi

1. Aumentato riassorbimento tubulare di glucosio e Na.



Urina povera di Na a livello della macula densa.



Aumento FPR.



Iperfiltrazione glomerulare.

2. Perdita di proteoglicani dalla membrana basale.

Riduzione delle cariche elettriche negative.

Poche cariche negative non respingono le proteine anioniche (albumina).

Passaggio di albumina nell'urina.

3. Aumentato traffico di proteine a livello della membrana basale e del mesangio.

Fattori che peggiorano il decorso clinico della nefropatia: ipertensione arteriosa, iperglicemia, incremento dell'apporto proteico, riduzione delle unità nefroniche, consumo di tabacco.

Sintomatologia

Fase preclinica, fase clinica.

(segue)

(continua)

Dati di laboratorio

Riduzione progressiva del FGR sino all'uremia terminale; glicosuria; microalbuminuria prima nella fase di scompenso metabolico, dopo in occasione di stress fisici e alimentari, infine elevata e permanente; proteinuria.

Biopsia renale

MO:

- fase iniziale: aumentato volume dei glomeruli; ispessimento della membrana basale; iperplasia del mesangio; ispessimento dell'interstizio.
- fase avanzata: sclerosi nodulare intercapillare; sclerosi intercapillare diffusa; depositi di fibrina; lesioni a goccia della capsula.

IMF: depositi lineari di IgG e IgM lungo il decorso della membrana basale.

ME: ispessimento progressivo della membrana basale; incremento della matrice mesangiale con aspetto nodulare.

Decorso clinico

Fase preclinica: 10-20 anni. Fase clinica: 2-5 anni → Insufficienza renale cronica → Uremia → Dialisi.

Prognosi

Sfavorevole: comparsa della microalbuminuria.

Terapia

Controllo della glicemia.

Restrizione proteica con la dieta.

Controllo della pressione arteriosa.

Peritoneodialisi (CAPD).

Emodialisi.

Trapianto rene-pancreas (diabete tipo 1).

Sindrome di Alport

DEFINIZIONE

La sindrome di Alport è una malattia ereditaria delle membrane basali, caratterizzata da *persistente microematuria e/o proteinuria con progressivo peggioramento della funzione renale associata a disturbi dell'udito e della vista*.

EPIDEMIOLOGIA

Sono state definite principalmente due forme di sindrome di Alport. La *forma dominante legata al cromosoma X* che è dovuta a mutazioni del gene COL4A5. Essa si osserva nell'85% dei pazienti sino a oggi diagnosticati. La *forma autosomica recessiva* che è causata da mutazioni dei geni COL4A3 e COL4A4. Essa si riscontra in una bassa percentuale di pazienti.

EZIOPATOGENESI

La malattia fu descritta per la prima volta da Guthrie nel 1902 come un'ematuria idiopatica ereditaria familiare. Successivamente Hurst e Alport segnarono due aspetti importanti quali la sordità presente nei pazienti e la progressione del danno renale verso l'uremia in età giovanile, particolarmente nei soggetti di sesso maschile. La microscopia elettronica nel 1970 individuò la sede della malattia che è la membrana basale glomerulare e nel 1980 fu identificato il difetto ereditario localizzato nel gene (COL4A5) che codifica per una proteina del collagene di tipo IV ed è allocato nel cromosoma X. Quindi la sindrome di Alport è una malattia ereditaria che colpisce più componenti di una famiglia, prevalentemente i *soggetti di sesso maschile*. Essa compare sia in età pediatrica

sia nei giovani. Studi familiari hanno dimostrato che il tipo di *trasmissione ereditaria legata al cromosoma X* è dominante. *Il gene responsabile (COL4A5) è situato nella parte mediana del braccio lungo del cromosoma Xq22; esso codifica per una nuova catena del collagene di tipo IV*, che è definita $\alpha 5$ ed è specifica della membrana basale glomerulare. Poiché il gene è localizzato nel cromosoma X, le madri con sindrome di Alport trasmettono la malattia a un terzo-metà dei loro figli; tuttavia la malattia si manifesta poco o solo parzialmente nelle femmine, mentre è molto evidente nei maschi. Questa differenza sarebbe dovuta al fatto che solo un cromosoma X è attivo in ciascuna cellula della donna. In tal caso la donna eterozigote avrebbe due tipi di cellule, una con il gene mutante attivo mentre l'altra ne sarebbe priva.

La membrana basale è costituita da diversi tipi di collagene di cui il tipo IV è il principale componente. Le catene $\alpha 1$ e $\alpha 2$ sono situate nella lamina rara interna della membrana basale, mentre le catene $\alpha 3$, $\alpha 4$ e $\alpha 5$ sono presenti nella lamina densa. Gli studi di genetica hanno permesso di individuare sinora *tre alterazioni molecolari a livello delle catene aminoacidiche costituenti il collagene di tipo IV*:

1. nella *sindrome di Alport X-correlata manca la catena $\alpha 5$ (IV) a causa di una delezione del gene COL4A5 o di una sua mutazione* (inserzione, duplicazione, sostituzione di una base ecc.). Ciò comporta una alterazione strutturale della membrana basale che si manifesta con *aumentata permeabilità, filtrazione, perdita di proteine urinarie e alterata funzione renale*;
2. sono stati osservati casi di sindrome di Alport (15% delle famiglie) causati da mutazioni dei geni *COL4A3* e *COL4A4* che interessano le catene $\alpha 3$ e $\alpha 4$ del collagene di tipo IV. In queste famiglie la trasmissione è *autosomica recessiva* e i geni *COL4A3* e *COL4A4* sono localizzati sul cromosoma 2q35-q37;
3. infine, l'evidenza di un'altra catena ($\alpha 6$) nel collagene di tipo IV ha permesso di individuare ancora un'altra forma di Alport causata da mutazioni dei geni *COL4A5* e *COL4A6* localizzati nel cromosoma X. In questi pazienti è presente anche una leiomiomatosi dell'esofago e dell'albero tracheale.

L'assemblaggio delle catene α porta alla costituzione di una molecola tridimensionale che dà stabilità alla membrana basale. Questa molecola si compone di tre parti di cui quella esterna costituisce l'*antigene di Goodpasture*. Nei pazienti con sindrome di Alport non è evidente questo antigene per l'alterato assemblaggio delle catene $\alpha 3$ e $\alpha 4$, dovuto all'assenza della catena $\alpha 5$. Pertanto la membrana basale glomerulare dei pazienti con sindrome di Alport non mostra all'immunofluorescenza l'antigene quando si usa un siero di paziente affetto da sindrome di Goodpasture, che possiede anticorpi anti-MBG. Questa alterazione induce la formazione di anticorpi anti-MBG nel 3-4% dei pazienti con sindrome di Alport che hanno ricevuto un trapianto renale.

SINTOMATOLOGIA

Nella forma clinica legata al cromosoma X il quadro clinico è caratterizzato da persistente *microematuria* e/o *proteinuria*, alcune volte episodi di macroematuria in occasione di processi infettivi delle alte vie respiratorie o eccessivo esercizio fisico. L'ematuria è presente in tutti i soggetti di sesso maschile e nel 95% delle femmine. Nella forma autosomica recessiva tutti i soggetti omozigoti presentano una microematuria, mentre è presente soltanto nella metà dei soggetti eterozigoti.

La proteinuria può essere lieve o moderata; in alcuni casi (20%) assume un aspetto nefrosico specie nella seconda decade di vita e nel sesso maschile.

La *funzione renale* è normale nella fase iniziale della malattia poi si deteriora progressivamente, specie nei pazienti emizigoti X-correlati e negli omozigoti autosomici recessivi. È spesso frequente una lieve ipertensione arteriosa e aminoaciduria.

Sono presenti *disturbi uditivi* che consistono in un'ipoacusia alle alte frequenze (tra i 3000 e 8000 Hertz) nel 30-50% dei pazienti; non esiste nessuna correlazione tra gravità delle lesioni renali e danno uditivo. La sordità neurosensoriale non è presente in tutte le famiglie o in tutti i soggetti con malattia X correlata o autosomica recessiva. La sordità non è presente nei pazienti alla nascita,

si sviluppa con l'avanzare dell'età. Si osserva nel 90% dei soggetti emizigoti e nel 10% dei pazienti eterozigoti nella forma X correlata e nel 70% dei soggetti omozigoti autosomici recessivi.

Le **alterazioni che interessano gli occhi** sono sferofachia, lenticono anteriore e/o posteriore bilaterale, miopia, lesioni retiniche in regione maculare e perimaculare, amaurosi. Le tipiche alterazioni oculari non sono presenti alla nascita ma si sviluppano con il decorso clinico della malattia. Compaiono nel 25-30% dei pazienti. Esse non comportano deficit visivi, pertanto devono essere ricercati accuratamente con la lente di Goldmann e la lampada a fessura. Non si osservano in tutti i familiari che presentano la malattia e né in tutte le famiglie. Le lesioni oculari sono causate dall'alterata struttura della membrana basale.

Possono essere presenti anche anomalie delle **piastrine** (megatrombocitopenia) e dei **leucociti** (presenza di inclusioni) e, raramente, alterazioni a carico del cervello, paratiroidi.

Poiché la sintomatologia può manifestarsi in modo più o meno evidente nei diversi componenti della famiglia e nei due sessi, alcuni sintomi sono stati considerati fondamentali:

- a) microematuria e/o insufficienza renale cronica nell'anamnesi familiare;
- b) sordità neurosensoriale per le alte frequenze (ipoacusia percettiva bilaterale);
- c) lesioni oculari caratteristiche;
- d) presenza di lesioni tipiche nella membrana basale dei glomeruli.

Almeno tre di questi sintomi devono essere presenti per diagnosticare una sindrome di Alport.

DATI DI LABORATORIO

Non sono presenti alterazioni bioumorali immunologiche. La **creatininemia** è normale nella fase iniziale della malattia; essa aumenta con la progressione del danno renale durante il corso della malattia.

REFERTO DELLA BIOPSIA RENALE E CUTANEA

La **microscopia ottica** non mostra alcuna lesione nella fase iniziale della malattia (Fig. 7.159, DVD), mentre aspetti variabili e aspecifici si osservano nella fase avanzata. In alcuni pazienti si può riscontrare una **glomerulonefrite lieve focale e segmentaria** che interessa meno del 50% dei glomeruli. Con il progredire della malattia i glomeruli vanno incontro a una sclerosi parziale e successivamente totale con adesioni capsulari.

Si osservano anche lesioni tubulari e interstiziali che progrediscono parallelamente a quelle dei glomeruli. Da parte di alcuni Autori la presenza di cellule schiumose nell'interstizio (accumulo di materiale lipidico in cellule di origine macrofagica) è considerata un segno diagnostico della malattia (Fig. 7.160, DVD). In realtà si tratta di un'espressione aspecifica di danno tubulo-interstiziale che si riscontra in diverse patologie.

Caratteristica è la persistenza di glomeruli fetali in bambini con sindrome di Alport che hanno un'età superiore ai 10 anni; questa è un'evenienza eccezionale in altre nefropatie.

La **microscopia elettronica** è molto importante in questa malattia perché svela le lesioni iniziali della nefropatia. Esse consistono in un **ispessimento irregolare della membrana basale**, particolarmente della lamina densa, con sovvertimento della struttura per la presenza di slaminamenti, duplicazioni e frammentazioni. Queste alterazioni sono presenti nel 60-80% dei pazienti. Biopsie renali sequenziali in soggetti giovani possono evidenziare l'evoluzione delle lesioni ultrastrutturali a livello della membrana basale sino a giungere alla frammentazione della lamina densa in età adulta.

Le varie lamelle in cui la lamina densa è scomposta circoscrivono aree elettroniamente lucenti, dando l'**aspetto a "basket"** (Fig. 7.161, DVD e Fig. 7.162, DVD). L'estensione delle lesioni è variabile nei singoli glomeruli per cui alcuni sono normali, altri interessati dal processo patologico.

L'entità delle lesioni è spesso in rapporto all'età del paziente per cui nei bambini molto piccoli le lesioni sono molto lievi. Le membrane basali dei tubuli e dei capillari peritubulari possono presentare le stesse alterazioni. Nella seconda decade della malattia si osservano ipertrofia e iperplasia delle cellule mesangiali con incremento della matrice.

L'**immunofluorescenza** effettuata con anticorpi monoclonali delle catene $\alpha 3$, 4 e 5 a livello della membra-

na basale glomerulare è di grande aiuto diagnostico. Infatti, l'assenza delle catene $\alpha 3$, 4 e 5 è diagnostica per una sindrome di Alport, ma può essere presente solo nel 20% dei soggetti emizigoti correlati al cromosoma X e nei soggetti omozigoti con forma autosomica recessiva (Fig. 7.163, DVD e Fig. 7.164, DVD). La *biopsia cutanea* studiata con gli anticorpi monoclonali ha valore diagnostico perché nella membrana basale dell'epidermide sono presenti le catene $\alpha 5$ e 6, ma non la 3 e la 4.

DIAGNOSI

La sindrome di Alport deve essere sospettata in un bambino con *microematuria persistente* associata o meno a episodi di macroematuria o in un soggetto adulto con un quadro non chiaro di glomerulonefrite cronica. Il sospetto è particolarmente fondato quando nell'anamnesi vi è la ricorrenza di insufficienza renale cronica in alcuni componenti della famiglia e il paziente presenta anche alterazioni oculari e uditive molte volte non diagnosticate perché la sintomatologia soggettiva è sfumata. Intanto il primo approccio deve essere lo *screening* completo per la malattia nel paziente (proband) e negli altri componenti della famiglia (esami urine, esame dell'udito e della vista). La presenza di microematuria nella madre può orientare verso il sospetto di una sindrome di Alport legata al cromosoma X o verso la forma autosomica recessiva. La presenza di microematuria nel padre depone per una forma autosomica recessiva. La ricorrente presenza di microematuria solo nei soggetti di sesso maschile orienta verso una microematuria familiare benigna. Il valore diagnostico delle *manifestazioni extrarenali* è riportato nella tabella 7.29. Il lenticono anteriore associato a sordità si osserva nel 10-30% dei pazienti. Pertanto in sua assenza è necessario esaminare la retina per valutare la presenza di chiazze bianco-giallastre. Un'altra tappa diagnostica è rappresentata dalla *biopsia della cute* che può evidenziare l'assenza della proteina $\alpha 5$ del collagene di tipo IV nella membrana basale dell'epidermide nei pazienti emizigoti e un aspetto discontinuo negli eterozigoti con forma legata al cromosoma X. Se la diagnosi non è ancora certa, è necessario eseguire la *biopsia renale* che dovrà evidenziare ispessimento e rottura della membrana basale glomerulare (quest'ultima si osserva nel 60-90% dei pazienti).

La diagnosi clinica di sindrome di Alport può non essere sempre facile poiché non tutte le alterazioni sopradescritte sono evidenti; pertanto per arrivare alla conferma clinica è necessario identificare la mutazione genetica presente nei singoli ceppi familiari. Lo *screening genetico* deve iniziare dal gene COL4A5 e successivamente estendersi agli altri geni del collagene tipo IV. Se la diagnosi è dubbia è necessario eseguire l'analisi di linkage.

La forma autosomica recessiva deve essere sospettata in tutti i pazienti che hanno un quadro clinico suggestivo di sindrome di Alport ma non presentano una chiara familiarità e, ancora, quando il quadro clinico è conclamato in una donna.

Tabella 7.29 Approccio diagnostico per la valutazione dei sintomi clinici nella sindrome di Alport

Prima fase: alterazioni altamente patognomoniche

- Lenticono anteriore
- Biopsia cutanea: assenza della proteina $\alpha 5$ del collagene di tipo IV negli omozigoti o aspetto discontinuo nella membrana basale dell'epidermide

Seconda fase: alterazioni altamente suggestive

- Chiazze retiniche bianco-giallastre
- Ricorrenti erosioni corneali
- Ispessimento e rotture della membrana basale glomerulare

Terza fase: alterazioni suggestive

- Disturbi dell'udito (sordità neurosensoriale)
- Assottigliamento della membrana basale glomerulare

DECORSO CLINICO, PROGNOSI E TERAPIA

Il *decorso clinico* è caratterizzato da un lento e progressivo decadimento della funzione renale sino all'insufficienza renale cronica che necessita nella fase terminale del trattamento dialitico.

I soggetti di sesso maschile hanno una *prognosi* più sfavorevole rispetto alle donne perché la malattia è legata al cromosoma X.

La *prognosi* dipende dal tipo di mutazione genetica; essa è peggiore in presenza di grossi riarrangiamenti del gene COL4A5 rispetto alle mutazioni puntiformi o missensi.

Costituiscono fattori prognostici sfavorevoli per i maschi i seguenti dati clinici: sordità progressiva sin dall'infanzia, proteinuria elevata di tipo nefrosico, lesioni oculari diffuse, alterazioni della membrana basale con interessamento di molti glomeruli e presenza di scleroialinosi. È facile osservare nei soggetti di sesso maschile l'uremia terminale nello stesso periodo di vita in più componenti di una famiglia. I fattori prognostici sfavorevoli per la donna sono gli episodi ricorrenti di macroematuria, l'estensione delle lesioni ultrastrutturali e l'appartenenza a ceppi familiari con sindrome di Alport.

Non esiste alcuna *terapia* per questa malattia. È utile controllare i valori pressori per ridurre la progressione verso l'uremia terminale. Il trattamento emodialitico e il trapianto renale sono oggi i due migliori rimedi.

Nel corso del trapianto si può osservare nel 3-4% dei pazienti maschi la comparsa di una glomerulonefrite da anticorpi anti-MBG che compare nel primo anno post-trapianto. Nel 75% dei casi si ha un rapido peggioramento della funzione renale. In questi casi sono consigliabili l'uso della plasmaferesi e la somministrazione di ciclofosfamide.

È dibattuto il problema dell'accettazione di un rene da donatore vivente consanguineo di sesso femminile eterozigote per mutazioni del gene COL4A5 e asintomatico.

In questi casi è difficile la comparsa degli anticorpi anti-MBG; tuttavia è da tenere presente che la donatrice può sviluppare in futuro la malattia.

SINDROME DI ALPORT

Definizione

Malattia ereditaria caratterizzata da microematuria e/o proteinuria, disturbi dell'udito, disturbi della vista. Trasmissione ereditaria legata al cromosoma X. La mutazione del gene (COL4A5), presente sul braccio lungo del cromosoma (q22), determina l'alterazione della catena $\alpha 5$ del collagene di tipo IV. Colpisce prevalentemente i maschi in quanto hanno un solo cromosoma X.

Eziopatogenesi

L'assenza della catena $\alpha 5$ (IV) causa un alterato assemblaggio delle catene $\alpha 3$ e $\alpha 4$ che determina un'alterazione strutturale della membrana basale.

Le mutazioni dei geni COL4A3 e COL4A4 possono essere responsabili di altri casi di sindrome di Alport (15%).

Mancata evidenza dell'antigene di Goodpasture.

Anticorpi anti-MBG nei pazienti con sindrome di Alport che hanno ricevuto un trapianto renale.

Sintomatologia

Lesioni renali: microematuria e/o proteinuria, funzione renale normale, nella seconda decade sindrome nefrosica (20%), insufficienza renale cronica.

Lesioni uditive: ipoacusia per le alte frequenze.

Lesioni oculari: sferofachia, lenticono anteriore bilaterale, miopia, lesioni retiniche, amaurosi.

Biopsia renale

MO: GN focale e segmentaria, glomerulosclerosi parziale, glomerulosclerosi totale.

ME: ispessimento irregolare della lamina densa, aree elettroniamente lucenti con aspetto a "basket".

Decorso clinico

Prognosi sfavorevole: sesso maschile, sordità progressiva, proteinuria elevata, lesioni oculari diffuse, alterazioni membrana basale.

Altre glomerulopatie congenite

La **malattia di Fabry** è una sfingolipidosi ereditaria legata al sesso caratterizzata da abnorme accumulo intracellulare di lipidi in tutti gli organi, compreso il rene, per deficit di un enzima implicato nel catabolismo di alcuni glicolipidi neutri. Il quadro clinico si manifesta con macule cutanee rossicce di diverse dimensioni, neuropatia autonoma, disturbi coronarici e cerebrali, opacità corneali, anemia, linfadenopatie, epatosplenomegalia, microematuria e proteinuria. Le lesioni renali sono causate dall'accumulo di glicosfingolipidi nelle cellule epiteliali dei glomeruli.

La **sindrome unghia-rotula** è una malformazione congenita a carico dei tessuti ecto- e mesodermici, trasmissibile come tratto autosomico dominante. È caratterizzata da anomalia o completa assenza di una o di entrambe le rotule, esostosi bilaterale delle creste iliache, ipoplasia o lussazione della testa del radio, esostosi delle ossa craniche, linea di Lester sull'iride, ptosi palpebrale, epicantero, cheratocono, cataratta. Oltre la metà dei pazienti presenta proteinuria, microematuria, ipertensione, edema. Le lesioni renali sono espresse da una glomerulosclerosi focale e segmentaria.

La **sindrome nefrosica congenita** compare nei primi giorni di vita con proteinuria massiva, ascite, anasarca, poliglobulia. È maggiormente frequente in Finlandia. La biopsia renale mostra numerosi microcisti nella corticale con sclerosi dei glomeruli. Il trattamento con i corticosteroidi è inefficace.

L'**anemia a cellule falciformi** determina microematuria ricorrente e proteinuria. Le lesioni renali sono dovute alla congestione dei capillari glomerulari da parte dei globuli rossi deformati. In alcuni casi si può osservare una sindrome nefrosica.

La **lipodistrofia parziale o totale** è caratterizzata da una ridotta presenza di tessuto adiposo in alcune parti del corpo (guance, braccia, collo, addome). La lesione renale più caratteristica di questa malattia è una glomerulonefrite membranosa-proliferativa di tipo II.

Glomerulonefriti da farmaci, vaccini e allergeni

Molti farmaci possono causare lesioni renali nel corso di una terapia (Tab. 7.30); la correlazione è così stretta che la **sospensione del farmaco** comporta la scomparsa della sintomatologia renale, che molte volte è rappresentata da una sindrome nefrosica. I farmaci maggiormente interessati sono i sali di oro, la D-penicillamina, il probenecid e i farmaci anticonvulsivanti.

I **sali di oro**, somministrati per via parenterale od orale nell'artrite reumatoide, possono causare microematuria e proteinuria che in alcuni casi è di tipo nefrosico. La biopsia renale in questi casi ha mostrato una glomerulonefrite membranosa e raramente una glomerulonefrite a lesioni minime; comunque la sintomatologia renale regredisce con la sospensione del farmaco.

Un aspetto analogo a livello renale e un decorso clinico identico a quello provocato dai sali di oro si osserva nei pazienti con artrite reumatoide che ricevono una terapia con **D-penicillamina**.

Il tartrato di bismuto, la mesantoina, il trimetadione, il paradione e molti altri farmaci elencati nella tabella 7.30 possono essere responsabili di un danno renale che si manifesta con una sindrome nefrosica associata o meno a insufficienza renale.

Tabella 7.30 Farmaci, vaccini, sieri e allergeni che possono essere responsabili di una nefropatia glomerulare (prevalentemente sindrome nefrosica)

Farmaci

- Sali d'oro, D-penicillamina, probenecid, mesantoina, trimetadione, paradione, sali mercuriali, tartrato di bismuto, litio, antidiabetici orali, allopurinolo, sulfamidici, tiazidici, clonidina, captopril, rifampicina, warfarin, penicillina, amoxicillina, antinfiammatori non steroidei, eroina, interferone α ricombinante

Vaccini

- Antipolio, antivaioleso

Veleni

- Puntura d'ape, morso di serpente

Sieri

- Antitetanico, antilinfocitario

Allergeni

- Latte, polline

Una sindrome nefrosica può essere causata anche da allergeni alimentari o pollini, da vaccinazioni, sieri per l'immunoterapia, mezzi di contrasto radiografico.

Glomerulopatie in altre condizioni morbose

La letteratura riporta casi di *sindrome nefrosica* secondaria ad altre condizioni morbose che sono elencate nella tabella 7.31. In questi casi la patologia renale può essere rappresentata da una glomerulonefrite a lesioni minime, una glomerulosclerosi focale o una glomerulonefrite membranosa.

Tabella 7.31 Condizioni morbose responsabili di una nefropatia glomerulare

• Obesità grave (frequente negli Stati Uniti)	• Stenosi dell'arteria renale
• Scompenso cardiocircolatorio da cardiopatia congenita	• Rigetto cronico del trapianto renale
• Cuore polmonare cronico	• Arterite di Takayasu
• Dermatite erpetiforme	• Mixedema
• Grave preeclampsia	• Tiroidite
• Agenesia renale monolaterale	• Colite ulcerosa
• Ipoplasia renale	• Osteomielite senza amiloidosi
• Nefrectomia subtotale	• Silicosi

NEFROPATIE TUBULARI EREDITARIE

C. Manno

INTRODUZIONE

Le nefropatie tubulari possono essere suddivise in *tubulopatie congenite* (o *ereditarie*) e *tubulopatie acquisite*. Le tubulopatie acquisite rientrano nel quadro delle nefropatie tubulo-interstiziali acute e croniche con le relative disfunzioni e saranno trattate nel capitolo 10. In questo capitolo saranno descritte le tubulopatie congenite, nella maggior parte dei casi su base ereditaria. Le conoscenze di genetica molecolare hanno contribuito a chiarire la patogenesi di questi rari difetti del trasporto tubulare e le implicazioni nella diagnosi e nel trattamento.

Le *nefropatie tubulari ereditarie* si riscontrano soprattutto in età pediatrica, sebbene i recenti progressi nella diagnosi precoce e nel campo della terapia abbiano aumentato la longevità di alcuni pazienti e, quindi, esse costituiscano una nuova sfida per le conoscenze del nefrologo dell'adulto; queste nefropatie possono essere schematicamente suddivise in:

a) *tubulopatie prossimali*:

- glicosuria renale familiare;
- aminoacidurie;
- acidosi tubulare prossimale;
- sindrome di Fanconi;
- ipofosfatemie familiari;
- pseudoipoparatiroidismo;

b) *tubulopatie distali*:

- acidosi tubulare distale;
- sindrome di Bartter e patologie correlate;
- diabete insipido nefrogenico.

GLICOSURIA RENALE FAMILIARE

Definizione

La glicosuria renale familiare è una condizione clinicamente benigna legata a un *difetto isolato del trasporto prossimale di glucosio* ed è *caratterizzata dalla presenza di glucosio nelle urine in assenza di iperglicemia, diabete mellito e intolleranza glucidica*.

Eziopatogenesi

Normalmente il glucosio filtra liberamente a livello glomerulare e nell'ultrafiltrato la sua concentrazione è uguale a quella del plasma. Il 99% del glucosio filtrato viene riassorbito attivamente a livello del tubulo prossimale mediante un cotrasportatore sodio-glucosio in corrispondenza dell'*orletto a spazzola* delle cellule tubulari. Il riassorbimento attivo di glucosio avviene attraverso un sistema a bassa affinità ed elevata capacità presente nel *segmento S1 del tubulo prossimale* (SGLT2) e un sistema ad alta affinità e bassa capacità nel *segmento S3* (SGLT1), presente anche a livello intestinale. In base alla cinetica enzimatica di Michaelis e Menten, la velocità di riassorbimento è proporzionale in maniera lineare all'incremento delle concentrazioni fisiologiche di gluco-

sio nel tubulo, mentre a concentrazioni più elevate la curva si appiattisce fino a raggiungere un valore massimo legato alla saturazione del sistema di trasporto che, nei reni normali, equivale a una concentrazione glicemica di 250 mg/dl. Quando nei pazienti affetti da diabete mellito la concentrazione ematica supera tali valori, tutto il glucosio eccedente supera la capacità di riassorbimento tubulare e viene escreto con le urine.

Nella glicosuria renale familiare l'*alterazione del tubulo prossimale con ridotta soglia renale del glucosio* è determinata da un *difetto del sistema SGLT2 dovuto a mutazioni del gene SLC5A2, con trasmissione autosomica recessiva*, per cui il tubulo non è in grado di garantire un sufficiente riassorbimento di glucosio anche in presenza di normale glicemia.

Sintomatologia, diagnosi e terapia

Le curve di riassorbimento del glucosio permettono di distinguere *tre sottotipi*:

1. **tipo A**, in cui è evidenziabile una riduzione del trasporto massimo, con normale profilo della curva;
2. **tipo B**, in cui invece il trasporto massimo è normale, ma è ridotta la pendenza della curva;
3. **tipo O**, in cui la curva è piatta e vi è una grave o completa riduzione del riassorbimento.

La condizione è generalmente diagnosticata in seguito a indagini occasionali, non ha conseguenze cliniche e pertanto non richiede provvedimenti terapeutici; fa eccezione il tipo O, che può indurre disidratazione e chetosi durante la gravidanza o il digiuno prolungato.

MALASSORBIMENTO DI GLUCOSIO-GALATTOSIO

Il difetto del sistema SGLT1 interessa il rene e l'intestino ed è legato a *una mutazione a livello del cromosoma 22, trasmessa con modalità autosomica recessiva*.

L'affezione si manifesta alla nascita con diarrea, grave disidratazione e acidosi metabolica; la glicosuria è di tipo B. La malattia migliora drammaticamente con l'eliminazione di glucosio e galattosio dalla dieta.

AMINOACIDURIE

Nel sangue circolante sono normalmente presenti significative quantità di aminoacidi che filtrano liberamente a livello glomerulare. Oltre il 98% di tali aminoacidi è riassorbito dal tubulo prossimale. Si definiscono aminoacidurie quelle *situazioni in cui più del 5% del carico filtrato di uno o più aminoacidi viene riscontrato nelle urine*. I possibili meccanismi di un'aminoaciduria sono:

1. aumentata filtrazione che si verifica per aumento delle concentrazioni plasmatiche (*overload aminoaciduria*) in corso di deficit enzimatici del catabolismo degli aminoacidi;
2. ridotto riassorbimento renale causato da un difetto del trasporto a livello del tubulo prossimale.

In questo capitolo verranno presi specificamente in esame gli errori ereditari nel trasporto degli aminoacidi a livello del tubulo renale.

Il *riassorbimento degli aminoacidi nel tubulo prossimale* avviene in due tempi. Le molecole aminoacidiche vengono dapprima trasportate all'interno della cellula da un trasportatore della membrana apicale che utilizza indirettamente un gradiente elettrochimico prodotto dalla pompa sodio-potassio. Gli aminoacidi lasciano poi la cellula attraverso la membrana basolaterale mediante un altro sistema di trasporto, per raggiungere prima i fluidi interstiziali e poi il sangue. Nell'*intestino* esiste un sistema simile per l'assorbimento degli aminoacidi contenuti negli alimenti; poiché molti trasportatori degli aminoacidi sono gli stessi a livello intestinale e renale, spesso il difetto si manifesta in ambedue i distretti. Considerando che ciascun aminoacido ha una propria struttura molecolare, sarebbe logico aspettarsi l'esistenza di uno specifico sistema di trasporto per ciascuno di essi, ma in realtà gruppi di aminoacidi a struttura simile possono avere trasportatori comuni. Per questo motivo *le patologie del trasporto aminoacidico possono essere raggruppate in quattro categorie fondamentali* secondo il seguente schema:

1. **disordini degli aminoacidi neutri:**

- malattia di Hartnup;
- metioninuria;

2. **disordini degli aminoacidi dibasici:**

- cistinuria;
- intolleranza proteica lisinurica;

3. **disordini degli aminoacidi iminici:**

- iminoglicinuria (glicina, prolina, idrossiprolina);

4. **disordini degli aminoacidi acidici:**

- aminociduria acidica (acido glutammico, acido aspartico).

MALATTIA DI HARTNUP

Definizione

Un'*anomalia del riassorbimento degli aminoacidi neutri è alla base di una malattia familiare* descritta per la prima volta nel 1956 a Londra, da Baron, nella famiglia Hartnup. Sulla base di testimonianze storiche, sembra che anche la famiglia di Giulio Cesare ne fosse affetta.

Eziopatogenesi

La maggior parte dei 21 aminoacidi naturali ha soltanto un gruppo aminico e un gruppo carbossilico, per cui a pH fisiologico la loro carica è nulla; sono denominati aminoacidi neutri e sono riassorbiti nel tubulo prossimale mediante lo stesso sistema di trasporto.

La malattia di Hartnup è un disordine abbastanza raro, *si manifesta in 1 caso su 15000 nati vivi ed è causata da mutazioni del gene SLC6A19 localizzato sul cromosoma 5, con trasmissione autosomica recessiva*. Nelle urine dei soggetti con malattia di Hartnup si trovano quantità eccessivamente elevate di 12 diversi aminoacidi a carattere neutro: *alanina, asparagina, glutamina, istidina, isoleucina, leucina, fenilalanina, serina, treonina, triptofano, tiroxina e valina*.

Sintomatologia, diagnosi e terapia

Le manifestazioni cliniche, simili a quelle della pellagra, consistono in *rash cutaneo, diarrea, distonia, atassia cerebellare, disturbi psichici*. Il difetto di trasporto interessa anche l'intestino, per cui i soggetti affetti vengono a soffrire del deficit dell'aminoacido essenziale *triptofano*, dovuto a inadeguato assorbimento intestinale associato a *eccessiva perdita urinaria*. L'anamnesi dietologica e l'analisi cromatografica delle urine permettono agevolmente di distinguere la malattia di Hartnup dalla pellagra. Il trattamento dei soggetti sintomatici si basa sulla *somministrazione terapeutica di nicotinamide* (50-300 mg/die).

METIONINURIA

Tra gli aminoacidi neutri la metionina è uno dei pochi non interessati nella malattia di Hartnup, in quanto questo aminoacido possiede un sistema di trasporto indipendente. Il riscontro del difetto di tale trasportatore è molto raro e, anche in questo deficit isolato, *l'assorbimento intestinale dell'aminoacido è compromesso*. Le manifestazioni cliniche sono costituite da *ritardo mentale, episodi di iperventilazione e apoplexie*.

CISTINURIA

Definizione

La cistinuria è il più comune disordine ereditario del trasporto di aminoacidi, caratterizzato da un *difetto di riassorbimento della cistina e degli aminoacidi dibasici* (lisina, arginina e ornitina) attraverso l'orletto a spazzola delle cellule tubulari renali e intestinali. L'incidenza varia in rapporto all'area geografica; a livello mondiale è di 1 caso ogni 7000 nati vivi.

Eziopatogenesi

Sono stati evidenziati numerosi difetti singoli o variamente combinati degli aminoacidi dibasici, in quanto vi sono numerosi sistemi di trasporto. A livello della **membrana apicale** delle cellule tubulari vi sono due trasportatori: uno ad alta affinità, comune per la cistina e gli altri aminoacidi e presumibilmente coinvolto nella malattia, e uno a bassa affinità specifico per la cistina. A livello della **membrana basolaterale** i trasportatori sono diversi. L'aumentata escrezione urinaria degli altri aminoacidi non comporta conseguenze cliniche, mentre la bassa solubilità della cistina nelle urine porta alla formazione di calcoli (1-2% di tutte le calcolosi renali) quando la concentrazione di cistina supera la soglia di solubilità, che è di circa 250 mg/l a pH tra 4,5 e 7,5. Alcuni soggetti affetti sviluppano una massiva calcolosi a stampo in età pediatrica, mentre in altri il primo calcolo si può formare soltanto nella seconda o terza decade di vita.

Tradizionalmente sono stati descritti **tre fenotipi di cistinuria** (I, II e III) in base all'escrezione urinaria di cistina nei genitori eterozigoti e all'assorbimento intestinale nei soggetti affetti omozigoti. Tutti i soggetti affetti cistinurici eliminano nelle urine quantità di cistina maggiori di 250 mg/g di creatininuria (o 1000 $\mu\text{mol/g}$). I genitori eterozigoti di **tipo I** presentano una normale cistinuria ($<100 \mu\text{mol/g}$), mentre in quelli di **tipo II e tipo III** si riscontra un'elevata (da 990 a 1740 $\mu\text{mol/g}$) o moderata (da 100 a 600 $\mu\text{mol/g}$) escrezione di aminoacidi. Gli omozigoti di tipo I e II mostrano uno scarso incremento dei livelli ematici dopo carico orale di cistina, mentre quelli di tipo III presentano un assorbimento intestinale normale e quindi un significativo aumento della cistinemia. Nonostante tali differenze, la distinzione tra il tipo II e III è spesso difficile per cui, grazie alla recente individuazione dei geni responsabili, essi sono stati accomunati sotto il nome di **non-tipo I**. Il gene **SLC3A1** sul cromosoma 2, che codifica per un trasportatore denominato rBAT, è responsabile della **cistinuria tipo I**; il gene **SLC7A9** sul cromosoma 19 codifica per una subunità (b^0+ AT) del trasportatore rBAT ed è coinvolto nel determinismo della **cistinuria non-tipo I**. A causa di alcuni *overlap* genetici tra il tipo I e il non-tipo I, l'*International Cystinuria Consortium* ha proposto una nuova classificazione, che ha denominato **cistinuria tipo A** quella dovuta a mutazioni del gene SLC3A1, **cistinuria tipo B** quella da mutazioni del gene SLC7A9 e **cistinuria tipo AB** quella da entrambi i geni, tutte trasmesse in maniera autosomica recessiva.

Sintomatologia

Le manifestazioni cliniche della cistinuria sono legate alla **calcolosi urinaria** e alle sue complicanze, quali infezioni delle vie urinarie, pielonefrite, uropatia ostruttiva e insufficienza renale; il difetto di assorbimento intestinale non ha alcuna conseguenza. La severità di malattia è apparentemente la stessa in tutti i tipi di cistinuria.

Diagnosi e terapia

La **diagnosi** di cistinuria è basata sull'**esame microscopico delle urine del mattino**, che dimostra la presenza dei tipici cristalli esagonali, e l'**analisi cristallografica dei calcoli di cistina**. I metodi cromatografici (*high performance liquid chromatography*, HPLC) permettono poi la quantificazione dell'aminoaciduria.

La **terapia medica** consiste nell'**abbondante ingestione di liquidi** e nell'**alcalinizzazione delle urine** mediante assunzione di bicarbonato o citrato, allo scopo di ridurre la concentrazione della cistina nelle urine e di aumentarne la solubilità, portando il pH urinario al di sopra di 7,5. Nei casi non responsivi, un altro presidio terapeutico è rappresentato dalla somministrazione di 1,5-2 g/die (30 mg/kg nei bambini) di **penicillamina**, una dimetilcisteina che si lega con la cistina formando complessi altamente solubili; questo farmaco può avere tuttavia effetti collaterali che consistono in sindrome nefrosica, leucopenia e reazioni allergiche. La terapia chirurgica consiste nella **litotrissia extracorporea** e nella rimozione operatoria dei calcoli. La sorveglianza si basa sull'**esecuzione semestrale di tecniche d'immagine**.

CISTINURIA

Definizione

Frequente disordine ereditario autosomico recessivo caratterizzato da un difetto di riassorbimento di cistina e degli aminoacidi dibasici.

Eziopatogenesi

Mutazioni del gene SLC3A1 che codifica per un trasportatore rBAT (tipo A).

Mutazioni del gene SLC7A9 che codifica per una subunità di rBAT (tipo B).

Sintomatologia

La cistinuria determina calcolosi urinaria con le relative complicanze: infezioni delle vie urinarie, pielonefrite, uropatia ostruttiva, insufficienza renale cronica.

Diagnosi

Cristalli esagonali all'esame microscopico delle urine.

Dosaggio cromatografico della cistinuria.

Terapia

Ingestione di liquidi.

Alcalinizzazione delle urine.

INTOLLERANZA PROTEICA LISINURICA

L'intolleranza proteica lisinurica è un rarissimo *disordine autosomico recessivo causato dal difetto di trasporto degli aminoacidi dibasici (lisina, ornitina e arginina) a livello della membrana basolaterale delle cellule epiteliali del tubulo renale e dell'intestino tenue*. L'incidenza è molto bassa, ma in alcune popolazioni è di 1 caso ogni 50000 nati vivi. La malattia è stata descritta prevalentemente in Finlandia, ma gruppi di famiglie affette sono state individuate nell'Italia meridionale e in Giappone. *Il gene responsabile, denominato SLC7A7, è stato localizzato sul cromosoma 14*. Le manifestazioni cliniche insorgono in età pediatrica e sono legate più al *ridotto assorbimento intestinale* che alla perdita urinaria; la ridotta concentrazione ematica degli aminoacidi dibasici (soprattutto ornitina e arginina) determina una relativa disfunzione del ciclo dell'urea che porta a *iperammoniemia*. I *sintomi clinici* più importanti sono *vomito, diarrea, ritardo di crescita, epatosplenomegalia, coma iperammoniemico e osteoporosi*. La *terapia* negli adulti consiste nella *riduzione dell'apporto dietetico di proteine al di sotto di 0,8 g/kg/die*. Nei bambini, tuttavia, tale apporto non è sufficiente per un normale sviluppo e l'iperammoniemia viene trattata mediante supplementazione endovenosa di arginina (che serve a normalizzare il ciclo dell'urea) o, più semplicemente, mediante somministrazione orale di citrullina (3-8 g/die), che viene trasportata separatamente dagli aminoacidi dibasici ed è successivamente metabolizzata ad arginina e ornitina.

IMINOGLICINURIA

L'iminoglicinuria consiste nell'*anormale escrezione urinaria di prolina, idrossiprolina e glicina*. Il difetto è dovuto a mutazioni dei *geni SLC36A1 e SLC6A20* trasmesse in maniera autosomica recessiva. L'incidenza è di 1 caso ogni 10000 nati vivi. Si tratta, in ogni caso, di difetti di interesse puramente scientifico, in quanto non hanno alcuna conseguenza clinica.

AMINOACIDURIA ACIDICA

Si tratta di un disordine autosomico recessivo, caratterizzato dall'*anormalità del trasportatore comune degli aminoacidi dicarbossilici* (acido L-glutammico e acido L-aspartico). L'incidenza in Canada è di 1 caso ogni 35000 nati vivi. La malattia non sembra avere conseguenze cliniche.

ACIDOSI TUBULARE RENALE

Una delle funzioni fondamentali del rene è la regolazione dell'equilibrio acido-base. I processi energetici dell'organismo comportano una produzione netta di metaboliti acidi pari a circa 1 mEq/kg/die nell'adulto. Il rene ha il compito fondamentale di eliminare attraverso le urine questo carico di acidi, conservando quanto più possibile le basi mediante il riassorbimento dei bicarbonati ed eliminando l'eccesso di idrogenioni prodotti. Assumendo una filtrazione giornaliera di 180 litri di acqua plasmatica e una concentrazione media di bicarbonati di 24 mmol/l, circa 4320 mmol di bicarbonato passano ogni giorno attraverso il lume tubulare. Il 70-90% di essi viene riassorbito a livello del tubulo prossimale, il 10-15% nel segmento spesso dell'ansa ascendente di Henle e il resto nel dotto collettore. Il riassorbimento di bicarbonato è la conseguenza della secrezione di idrogenioni che coinvolge due sistemi principali lungo tutto il nefrone: gli scambiatori sodio/idrogeno ($\text{Na}^+/\text{H}^+\text{Es}$) a livello del tubulo prossimale e dell'ansa di Henle e la pompa idrogenionica ATP-asica attiva nel dotto collettore. Il processo di acidificazione urinario si svolge a livello distale, dove gli idrogenioni in eccesso vengono eliminati nelle urine sotto forma di fosfati (acidità titolabile) e ioni ammonio. L'escrezione combinata di acidità titolabile e ioni ammonio, meno la trascurabile escrezione di bicarbonati, costituisce l'**escrezione netta di acidi**.

Sono definiti **acidosi tubulari renali (ATR)** i disordini del processo di acidificazione delle urine che possono indurre acidosi metabolica ipercloremica con normale "gap anionico". In rapporto al tratto di tubulo interessato e al tipo di alterazione funzionale è **possibile distinguere quattro tipi** di ATR:

1. **ATR prossimale** o di **tipo 2**, caratterizzata da insufficiente riassorbimento dei bicarbonati filtrati;
2. **ATR distale** o di **tipo 1 (forma classica)**, la prima forma osservata e descritta, caratterizzata da ridotta escrezione idrogenionica;
3. **ATR mista** o di **tipo 3**, caratterizzata dal contemporaneo interessamento prossimale e distale;
4. **ATR distale iperkaliemica generalizzata** o di **tipo 4**, caratterizzata da alterazioni funzionali multiple del nefrone distale, per cui vi è un'insufficiente secrezione sia di idrogenioni sia di ioni potassio.

Le principali **cause acquisite di acidosi tubulare renale** sono:

- a) nel **tipo 2 (prossimale)** sindromi Fanconi-simili, malattia cistica midollare, mieloma multiplo e amiloidosi, sindrome nefrosica, tossici (cadmio, piombo) e farmaci (tetracicline scadute), fasi precoci del trapianto renale;
- b) nel **tipo 1 (distale)** malattie autoimmuni (lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjögren, artrite reumatoide), ipercalciuria, cirrosi epatica, rene a spugna, tossici (toluene) e farmaci (amfotericina B), rigetto cronico del trapianto renale;
- c) nel **tipo 4** ipoadosteronismo primitivo (malattia di Addison) e secondario (terapia con farmaci ACE-inibitori).

Le forme congenite possono presentarsi in maniera sporadica o familiare. L'eziopatogenesi e le peculiarità delle rare forme ereditarie sarà discussa dopo la descrizione dei caratteri generali dei vari tipi di acidosi tubulare renale.

ACIDOSI TUBULARE RENALE PROSSIMALE O DI TIPO 2 (ATR-2)

Una delle funzioni fondamentali del tubulo prossimale consiste nel recupero dei bicarbonati filtrati a livello glomerulare, allo scopo di mantenere costante il livello del tampone nel sangue, mediante un ciclo di reazioni illustrate schematicamente nella figura 8.1A. A livello della membrana apicale della cellula tubulare esiste un importante scambiatore di ioni idrogeno in uscita con ioni sodio in entrata, costituito da numerose isoforme di proteine, la principale delle quali è la NHE3. Lo scambiatore sfrutta il gradiente elettrochimico del sodio, la cui concentrazione intracellulare è molto più bassa di quella extracellulare; il gradiente è determinato dalla **pompa sodio-potassio ATPasica**

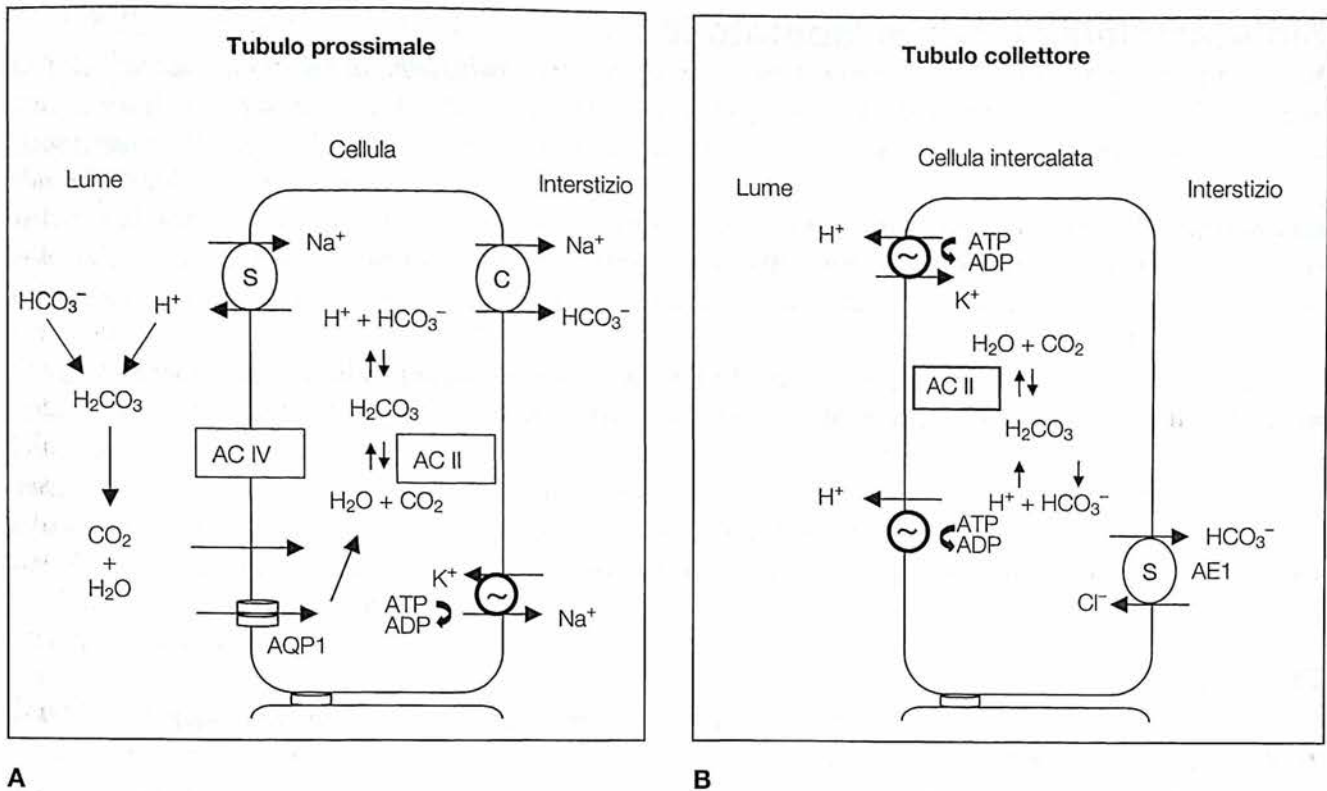


Figura 8.1 Meccanismi del riassorbimento dei bicarbonati a livello del tubulo prossimale (A) e del processo di acidificazione a livello del tubulo collettore (B).

basolaterale che fornisce l'energia per i vari sistemi cellulari (trasporto attivo secondario). Nel lume tubulare gli ioni bicarbonato legano gli idrogenioni formando acido carbonico, che viene immediatamente scisso in acqua e anidride carbonica mediante l'**isoenzima IV dell'anidrasi carbonica** presente sull'orletto a spazzola delle cellule tubulari. L'anidride carbonica è facilmente diffusibile all'interno delle cellule, dove l'**isoenzima II dell'anidrasi carbonica** catalizza rapidamente la reazione inversa alla precedente, producendo uno ione bicarbonato e liberando un idrogenione. Gli ioni sodio che entrano nella cellula vanno a neutralizzare elettricamente gli ioni bicarbonato, che possono quindi essere riassorbiti nel sangue dei capillari peritubulari mediante il **cotrasportatore sodio/bicarbonato** (NBC) della membrana basolaterale. In definitiva, il complesso di queste reazioni comporta il riassorbimento netto del bicarbonato filtrato e la secrezione di idrogenioni nel lume tubulare, che costituiscono l'eccesso acido fisiologicamente eliminato con le urine. Una riduzione del riassorbimento dei bicarbonati può conseguire a un'alterazione a diversi livelli di questo ciclo. Il difetto può riguardare lo scambiatore sodio-idrogeno, il trasportatore del bicarbonato sulla membrana basolaterale o le anidrasi carboniche. Qualora il difetto sia da ricondurre alla pompa sodio-potassio o all'insufficiente disponibilità di fosfati o di ATP intracellulari, tutte le funzioni cellulari dipendenti dai processi energetici implicati possono essere danneggiate, come nel caso della sindrome di Fanconi, in cui l'acidosi renale è una componente di una serie di alterazioni funzionali del tubulo prossimale.

Definizione

L'ATR di tipo 2 è un'acidosi metabolica provocata da un **insufficiente riassorbimento di bicarbonati a livello del tubulo prossimale**, che determina un sovraccarico di bicarbonati al tubulo distale. In condizioni fisiologiche le cellule tubulari distali riassorbono il 10% dei bicarbonati filtrati, ma quando il carico diventa eccessivo esse non riescono a riassorbirlo completamente e una quota di bicarbonati viene eliminata con le urine.

Sintomatologia e dati di laboratorio

Il segno più importante è la *bicarbonaturia*, che induce una *riduzione della bicarbonatemia*, fino al punto in cui il carico filtrato a livello glomerulare è così basso da poter essere totalmente riassorbito. Allo stato di equilibrio la bicarbonaturia scompare, mentre la bicarbonatemia rimane sempre a livelli bassi. In definitiva, nell'ATR tipo 2 il difetto si autolimita, per cui la bicarbonaturia con elevato pH urinario è presente soltanto nelle acidosi moderate; al contrario, quando la concentrazione plasmatica dei bicarbonati scende al di sotto dei valori soglia (16-18 mEq/l), l'acidosi metabolica è più severa ma la perdita di bicarbonati si annulla e le urine sono appropriatamente acide (pH <5,5).

Gli altri aspetti fisiopatologici dell'ATR di tipo 2 sono l'*ipovolemia* e l'*ipopotassiemia*. La notevole perdita di ioni bicarbonato determina una consensuale perdita osmotica di acqua. L'elevata quantità di sodio che arriva al tubulo distale viene riassorbita in scambio con il potassio e si determina una perdita di quest'ultimo. Queste alterazioni non sono molto gravi in quanto intervengono alcuni meccanismi di compenso, come per esempio il maggiore riassorbimento di sodio e cloro che limita le perdite di acqua e potassio. Il risultato è un'*acidosi ipercloremica con ipobicarbonatemia*.

Diagnosi

La diagnosi consiste nella *dimostrazione di una ridotta soglia renale ai bicarbonati*, la cui infusione fino al raggiungimento dei valori normali (>22 mEq/l) determina bicarbonaturia. L'*escrezione frazionata di bicarbonato* è maggiore del 15% nell'ATR prossimale, mentre non supera il 3-5% nell'ATR distale.

Terapia

La terapia è basata sulla *somministrazione orale di bicarbonato di sodio*; nell'acidosi grave il dosaggio iniziale è di 5-10 mEq/kg/die suddivisi in quattro dosi, seguiti da 1-2 mEq/kg/die come mantenimento. In caso di ipopotassiemia la dieta deve essere ricca di potassio, oppure possono essere somministrati supplementi orali.

ACIDOSI TUBULARE RENALE PROSSIMALE (ATR-2) EREDITARIA

Definizione

Sindrome clinica caratterizzata da insufficiente riassorbimento dei bicarbonati a livello del tubulo prossimale.

Eziopatogenesi

Mutazione del gene SLC4A4 per il cotrasportatore sodio/bicarbonato sulla membrana basolaterale: ATR-2 autosomica recessiva con nefrolitiasi e anomalie oculari.

Mutazione del gene CA2 per l'anidrasi carbonica II: ATR-2 autosomica recessiva con osteopetrosi e ritardo mentale.

Sintomatologia

La bicarbonaturia determina ridotta bicarbonatemia.

Ipovolemia e ipopotassiemia.

Acidosi metabolica ipercloremica.

Diagnosi

Escrezione frazionata di bicarbonato >15%.

Ridotta soglia renale ai bicarbonati.

Terapia

Somministrazione orale di bicarbonato di sodio.

Dieta ricca di potassio o supplementi orali.

ACIDOSI TUBULARE RENALE DISTALE CLASSICA O DI TIPO 1 (ATR-1)

L'integrità del tubulo distale è fondamentale per il processo di acidificazione delle urine. L'escrezione di idrogenioni avviene per tutta lunghezza del nefrone, ma a livello distale e specificamente nel **tubulo collettore** il processo è particolarmente efficiente, tanto da abbassare, in condizioni fisiologiche, il pH delle urine fino a valori di 4,5-5,5 (Fig. 8.1B). Nel tubulo collettore è possibile distinguere un tratto corticale e uno midollare. Nel tratto corticale le **cellule intercalate** sono specificamente deputate alla secrezione di ioni idrogeno attraverso una **pompa idrogenionica ATPasica**, mentre le **cellule principali** favoriscono tale secrezione mediante un notevole riassorbimento di sodio che crea un ambiente luminale negativo. Le cellule principali sono anche deputate alla secrezione di potassio e al riassorbimento di cloro. Il processo di acidificazione da parte delle cellule intercalate richiede, oltre alla pompa idrogenionica situata sulla membrana apicale, l'azione integrata dell'**anidrasi carbonica II** che converte l'anidride carbonica e l'acqua in bicarbonato e idrogenioni. Il bicarbonato intracellulare generato durante la secrezione idrogenionica viene riassorbito mediante uno **scambiatore basolaterale cloro/bicarbonato (AE1)**. Infine, le cellule intercalate sono deputate al riassorbimento di potassio in condizioni di deplezione kaliemica mediante una **pompa idrogeno-potassio ATPasica** presente sul lato luminale. Nel tubulo collettore midollare l'unica attività di trasporto è svolta dalle cellule intercalate, che sono in grado di secernere idrogenioni fino a creare un gradiente di 1000:1.

Definizione

L'ATR di tipo 1 è un'acidosi metabolica determinata da un **difetto esclusivo del tratto midollare del dotto collettore**, in quanto la capacità di trattenere sodio ed eliminare potassio è interamente conservata; infatti, l'ipopotassiemia che si sviluppa nelle forme non trattate è causata dall'eccessiva escrezione di potassio che compensa la mancata secrezione di idrogenioni.

Sintomatologia e dati di laboratorio

La sintomatologia dell'ATR tipo 1 è caratterizzata da **acidosi, ipopotassiemia, ipocitratemia** (non necessariamente associata a ipocitratemia), **ipercalciuria, nefrocalcinosi e nefrolitiasi**. L'acidosi metabolica, contrariamente all'ATR-2, non è dovuta alla perdita di bicarbonati, ma all'incapacità del rene di secernere gli idrogenioni in eccesso. La **deplezione di potassio**, come nell'acidosi di tipo prossimale, è aggravata dall'**iperaldosteronismo secondario** conseguente alla deplezione di volume extracellulare. L'acidosi metabolica protratta provoca, inoltre, un notevole utilizzo dei tamponi ossei, con conseguente liberazione di calcio. L'ipercalciuria determina **ipocalcemia e iperparatiroidismo secondario**, con aumento della clearance dei fosfati. Queste alterazioni, associate a una diminuita produzione renale di 1,25(OH)₂-vitamina D₃, favoriscono la comparsa di **rachitismo e osteomalacia**. L'**ipercalciuria protratta** è responsabile della **nefrocalcinosi** e della **nefrolitiasi**, alla cui patogenesi concorre anche l'ipocitratemia. In condizioni fisiologiche i citrati urinari formano complessi solubili con il calcio, impedendone la precipitazione. L'ipocitratemia, la cui esatta patogenesi non è nota, favorisce la precipitazione del calcio, sia sotto forma di ossalati che di fosfati.

Diagnosi

La diagnosi si basa su riscontro di un **pH urinario alcalino in presenza di acidosi metabolica** e sulla dimostrazione di una normale soglia per i bicarbonati; **il pH urinario rimane superiore a 5,5 anche dopo i test di acidificazione** (somministrazione di cloruro di ammonio). Inoltre, l'**escrezione netta di acidi** (acidità titolabile + ammoniuria – bicarbonaturia) e il **"gap" anionico urinario** (sodiuria + potassiuria – cloruria) dimostrano l'insufficiente secrezione di ammonio. Un'ulteriore conferma diagnostica deriva dal riscontro di **ipocitratemia e ipercalciuria**.

Terapia

La terapia deve mirare a **correggere la notevole acidosi e l'ipopotassiemia mediante la somministrazione di bicarbonati e potassio** e, talora, di potassio e di citrati. Se l'acidosi è ben controllata la prognosi è nel complesso buona.

ACIDOSI TUBULARE RENALE DISTALE (ATR-1) EREDITARIA

Definizione

Sindrome clinica caratterizzata da un difetto di secrezione idrogenionica nel tratto midollare del dotto collettore.

Eziopatogenesi

Mutazione del gene ATP6V1B1 per la subunità B1 della pompa idrogenionica ATPasica o del gene ATP6V0A4 per la subunità $\alpha 4$: ATR-1 autosomica recessiva con ritardo di crescita e difetti neurosensoriali. Mutazione del gene SLC4A1 per lo scambiatore cloro/bicarbonato: ATR-1 autosomica dominante più lieve della forma recessiva.

Sintomatologia

Acidosi, ipopotassiemia, ipocitraturia, ipercalciuria, nefrocalcinosi e nefrolitiasi, rachitismo e osteomalacia.

Diagnosi

Normale soglia dei bicarbonati.

Escrezione frazionata di bicarbonato 3-5%.

Escrezione netta di acidi: ridotta secrezione di ammonio.

Terapia

Somministrazione di bicarbonati e potassio.

ACIDOSI TUBULARE RENALE MISTA O DI TIPO 3 (ATR-3)

L'ATR-3 si manifesta nella prima infanzia ed è caratterizzata dalla **presenza di un'alterazione del riassorbimento di bicarbonati a livello del tubulo prossimale** e della **secrezione di idrogenioni a livello del tubulo distale**. L'alterazione prossimale si corregge nei primi anni di vita e residua un'acidosi tubulare distale di tipo 1.

ACIDOSI TUBULARE RENALE DISTALE IPERKALIEMICA GENERALIZZATA O DI TIPO 4 (ATR-4)

L'ATR-4 è la forma più frequente dell'adulto ed è legata patogeneticamente alle condizioni di ipoaldosteronismo primitivo (malattia di Addison) e secondario (terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o ACE-inibitori) o di insensibilità del tubulo all'azione dell'ormone (pseudoipoaldosteronismo). La sindrome si manifesta con **acidosi metabolica ipercloremica, iperpotassiemia e ridotta escrezione di ammonio**. A livello del tratto corticale del dotto collettore le **cellule principali** sono deputate a riassorbire notevoli quantità di sodio, per cui nel lume si crea un ambiente elettronegativo che favorisce sia la secrezione di potassio e il riassorbimento di cloro da parte delle stesse cellule, sia la secrezione di idrogenioni da parte delle **cellule intercalate**. Queste funzioni sono sotto il controllo dell'aldosterone, che stimola l'attività dei vari trasportatori di sodio, potassio e idrogenioni. Quando l'azione dell'aldosterone è insufficiente, ne risultano acidosi ipercloremica e iperpotassiemia. L'acidosi deriva non soltanto dall'insufficiente eliminazione di idrogenioni, ma dal fatto che l'iperpotassiemia sopprime la produzione di ammoniaca e quindi l'escrezione di ioni ammonio.

ACIDOSI TUBULARI RENALI EREDITARIE: EZIOPATOGENESI

La diagnosi e la classificazione delle ATR sono tradizionalmente state effettuate sulla base degli studi funzionali. L'applicazione delle tecniche di biologia molecolare ha aperto nuove prospettive nella comprensione delle patologie e dei meccanismi intracellulari coinvolti nel trasporto dei bicarbonati e degli idrogenioni.

Generalmente l'**ATR prossimale** fa parte del quadro clinico della sindrome di Fanconi e della malattia di Dent; tuttavia vi sono forme in cui il difetto è isolato. L'**ATR prossimale autosomica recessiva con nefrolitiasi e anomalie oculari (glaucoma, cataratta, cheratopatia a banda)** è, sebbene rara, la più comune forma di ATR prossimale isolata ed è dovuta a mutazioni del **gene**

SLC4A4, che codifica per un cotrasportatore (NBC-1) di sodio e bicarbonato. Un'altra *forma isolata* è quella legata a mutazioni del **gene CA2** che codifica per l'anidrasi carbonica II; trasmessa in maniera *autosomica recessiva*, è associata a *osteopetrosi, calcificazioni cerebrali, ritardo mentale, fratture e malocclusioni dentali*.

Nell'*ATR distale* sono coinvolti numerosi trasportatori acido-base, per cui la malattia può essere trasmessa con varie modalità; nella forma *autosomica recessiva*, che si manifesta in età pediatrica con *ritardo di crescita e difetti uditivi neurosensoriali*, sono state scoperte mutazioni del **gene ATP6V1B1** che codifica per la subunità B1 della pompa idrogenionica ATPasica o del **gene ATP6V0A4** che codifica per la subunità a4, mentre nella forma più lieve e più comune *autosomica dominante*, le mutazioni sono a carico del **gene SLC4A1 sul cromosoma 17**, che codifica per lo scambiatore cloro/bicarbonato (AE1).

Nell'ambito dell'*ATR iperkaliemica di tipo 4* sono comprese le sindromi da resistenza all'aldosterone con aumento dei livelli di renina e aldosterone (*pseudoipoaldosteronismo di tipo I*) e le forme di relativa deficienza di aldosterone e attenuata sensibilità renale all'azione dell'ormone (*pseudoipoaldosteronismo di tipo II*).

Lo pseudoipoaldosteronismo di tipo I è un disordine neonatale caratterizzato da *ritardo di crescita, perdita di sodio con grave disidratazione e acidosi iperkaliemica*. Si distinguono due forme:

1. *autosomica dominante o sporadica*, più lieve, che migliora con l'età ed è legata a mutazioni del **gene MLR** che codifica per il recettore dei mineralcorticoidi;
2. *autosomica recessiva*, più grave e con sintomi che persistono fino all'età adulta, causata da mutazioni dei **geni SCNN1A, SCNN1B e SCNN1G** con ridotta funzione delle subunità α , β , e γ del canale epiteliale per il sodio sensibile all'amiloride (ENaC), localizzato a livello del tubulo contorto distale e del dotto collettore.

Lo *pseudoipoaldosteronismo di tipo II* (sindrome di Gordon o ipertensione familiare iperkaliemica) è una rara forma *autosomica dominante* caratterizzata da *ipertensione arteriosa volume-dipendente, iperkaliemia e acidosi iperclorémica*; i livelli di renina sono ridotti mentre quelli di aldosterone sono variabili. La malattia è legata a *mutazioni dei geni PRKWNK1 e PRKWNK4* che codificano per le chinasi serina-treonina. Poiché queste chinasi regolano il cotrasportatore sodio/cloro (NCCT) presente nel tubulo distale, ne conseguono un aumento di riassorbimento del sodio e una ridotta escrezione del potassio, con resistenza all'azione dell'aldosterone.

SINDROME DI FANCONI

Definizione

La sindrome di Fanconi è un disordine generalizzato del tubulo prossimale caratterizzato da *glicosuria, aminoaciduria, fosfaturia e bicarbonaturia*; vi è inoltre un'elevata perdita urinaria di sodio, potassio, calcio, magnesio e acido urico. I livelli ematici di glucosio e aminoacidi rimangono comunque normali, mentre sono riscontrabili *ipobicarbonatemia, ipopotassiemia, ipofosfatemia, ipouricemia, poliuria e perdita di sali, proteinuria tubulare* (β_2 -microglobulina) e talora *albuminuria*. L'iper calciuria determina raramente litiasi renale e nefrocalcinosi, probabilmente a causa della poliuria. La perdita di fosfati e la ridotta 1α -idrossilazione della 25(OH)-vitamina D₃ da parte delle cellule tubulari prossimali inducono *rachitismo* nei bambini, *osteomalacia e osteoporosi* negli adulti.

Eziopatogenesi

Il gran numero di alterazioni funzionali coinvolte nella sindrome è correlato a un *disordine complesso e multiplo del metabolismo intracellulare del tubulo prossimale*; per esempio, l'accumulo di metaboliti tossici per cause congenite o acquisite determina un'alterazione di tutti i sistemi di trasporto e probabilmente delle altre funzioni cellulari; tuttavia, anche nelle forme trasmesse geneticamente la sindrome può essere reversibile se si interrompe l'esposizione alla sostanza nociva. È

possibile distinguere cause ereditarie e acquisite della sindrome di Fanconi. Le cause **acquisite** che possono indurre la sindrome sono numerose: azione tossica di metalli pesanti (piombo, cadmio, mercurio), di sostanze chimiche (acido maleico) e di farmaci (gentamicina, cefalosporine e cisplatino), malattie renali, sia primitive (sindrome nefrosica, trapianto renale, malattia cistica midollare) sia secondarie (mieloma, gammopatie monoclonali, iperparatiroidismo).

I disordini **ereditari** sono classificati in forme molto rare e sporadiche che interessano primitivamente il tubulo prossimale e talora trasmesse con modalità **autosomica dominante** (idiopatiche) e in forme che derivano dall'accumulo di metaboliti tossici (secondarie). Queste ultime sono malattie complesse a trasmissione **recessiva** e la sindrome di Fanconi fa parte dello spettro clinico; queste malattie sono la malattia di Dent, la sindrome oculo-cerebro-renale di Lowe, la cistinosi, la glicogenosi, la tirosinemia, la galattosemia, la degenerazione epatolenticolare (malattia di Wilson) e l'intolleranza ereditaria al fruttosio.

Sintomatologia e diagnosi

Nel **bambino** la sintomatologia è rappresentata da **poliuria, polidipsia, ritardo di crescita e rachitismo resistente alla vitamina D**. Nell'adulto i sintomi sono meno gravi e caratterizzati da **dolori ossei legati alla presenza di osteomalacia**.

Terapia

Negli adulti la terapia consiste essenzialmente nella **rimozione dei fattori causali**. Nei bambini ciò è più difficile in quanto la causa è quasi sempre un difetto genetico; la terapia sintomatica è volta a correggere le alterazioni metaboliche ed è costituita da supplementazioni dietetiche per rimpiazzare la perdita di soluti (bicarbonati, potassio, fosforo) e da elevate dosi di vitamina D.

SINDROME DI FANCONI CONGENITA

Definizione

Sindrome clinica causata da un disordine generalizzato del metabolismo intracellulare del tubulo prossimale.

Eziopatogenesi

Forme idiopatiche con trasmissione autosomica dominante.

Forma secondarie con trasmissione autosomica recessiva.

Sintomatologia

Poliuria, polidipsia, ritardo di crescita e rachitismo nei bambini.

Osteomalacia e osteoporosi negli adulti.

Diagnosi

Glicosuria, aminoaciduria, fosfaturia, bicarbonaturia ed elevata perdita urinaria di sodio, potassio, calcio, magnesio e acido urico.

Terapia

Supplementazioni dietetiche di bicarbonati, potassio e fosforo e dosi elevate di vitamina D.

CAUSE IDIOPATICHE DI SINDROME DI FANCONI

Le forme idiopatiche della sindrome di Fanconi sono molto rare e sporadiche e si manifestano in assenza di disordini congeniti del metabolismo. Sono stati descritti casi familiari a trasmissione autosomica dominante associati a insufficienza renale progressiva.

MALATTIA DI DENT

Le nefrolitiasi ereditarie sono disordini comuni che si presentano sia nel bambino che nell'adulto. Oltre alla calcolosi da cistinuria, che resta la causa più frequente, un'altra forma ereditaria è la

malattia di Dent. In passato si distingueva la malattia di Dent dal rachitismo ipofosfatemico recessivo legato al cromosoma X e dalla nefrolitiasi recessiva legata al cromosoma X. Le conoscenze genetiche e di biologia molecolare permettono oggi di accomunarle sotto un'unica dizione in quanto sono manifestazioni cliniche della stessa patologia. Inoltre oggi si distinguono la **malattia di Dent 1**, dovuta a mutazioni del *gene CLCN5* che codifica per il canale del cloro CLC-5 e la **malattia di Dent 2**, dovuta a mutazioni del *gene OCRL1* che codifica per una fosfatasi. Entrambi sono coinvolti nei processi di endocitosi e questo spiega la perdita di piccole proteine. La malattia è associata a sindrome di Fanconi, colpisce il sesso maschile ed è caratterizzata da **proteinuria tubulare** (prevalentemente β_2 -microglobulina), **ipercalciuria con nefrolitiasi e nefrocalcinosi**, **rachitismo e insufficienza renale progressiva**. La perdita di fosfati e l'aumentata produzione di $1,25(\text{OH})_2$ -vitamina D_3 sono responsabili dell'ipercalciuria e della formazione di calcoli. La biopsia renale evidenzia una nefrite cronica interstiziale. Il trattamento è basato sull'aumento dell'apporto di liquidi; il rachitismo può essere trattato con vitamina D, cercando tuttavia di evitare aumenti eccessivi della calciuria.

SINDROME OCULO-CEREBRO-RENALE DI LOWE

Si tratta di un disordine multisistemico trasmesso come **carattere recessivo legato al cromosoma X**; è dovuto a una **mutazione del gene OCRL1** che codifica per una proteina dell'apparato di Golgi ad attività fosfatase, la quale controlla i livelli di un metabolita coinvolto nei segnali intracellulari, il fosfatidil-inositolo-4,5-bisfosfato. Non è ancora chiaro come la mutazione del gene OCRL1, che codifica per una proteina ubiquitaria, nel caso della malattia di Dent 2 causi soltanto manifestazioni renali. D'altro canto la sindrome di Lowe è caratterizzata da **cataratta congenita e altre anomalie oculari, disturbi neurologici, ritardo mentale e coinvolgimento renale** (sindrome di Fanconi). La diagnosi si basa sul riscontro delle tipiche associazioni cliniche; il trattamento è sintomatico.

CISTINOSI

Si tratta di una rara malattia **autosomica recessiva** in cui vi è un difetto di trasporto della cistina al di fuori dei lisosomi; si determinano pertanto accumulo e cristallizzazione intracellulare e conseguente distruzione dei tessuti. A livello renale l'accumulo di cistina causa sindrome di Fanconi, rachitismo e insufficienza renale in età pediatrica. L'incidenza è di 1 caso ogni 160000 nati vivi. Il substrato genetico è una **mutazione del gene CTNS che codifica per la cistinossina**, una proteina trasportatrice a livello della membrana lisosomiale. La diagnosi si effettua misurando il contenuto di cistina nei leucociti periferici o riscontrando i caratteristici cristalli corneali. Il trattamento è sintomatico; recentemente è stata utilizzata la cisteamina, un farmaco che si lega alla cistina formando cisteina, un aminoacido che utilizza un diverso trasportatore della membrana lisosomiale.

GLICOGENOSI

Esistono numerosi disordini del metabolismo del glicogeno. La **glicogenosi di tipo Ia** (o **malattia di Von Gierke**) è dovuta a una mutazione, trasmessa con modalità **autosomica recessiva**, del *gene G6PC situato sul cromosoma 17 che codifica per l'enzima glucosio-6-fosfatasi*; si determinano pertanto ipoglicemia e accumulo di glicogeno nel fegato, nei reni, nei muscoli e nell'intestino. Il coinvolgimento renale si manifesta con sindrome di Fanconi e insufficienza renale. La diagnosi si basa sulla biopsia epatica che permette il dosaggio dell'attività della glucosio-6-fosfatasi. La terapia è volta soprattutto a mantenere nell'ambito della norma i livelli della glicemia.

TIROSINEMIA

La tirosinemia epatorenale (di tipo I) è dovuta a un **difetto dell'enzima che idrolizza il fumarilacetato**; il danno che ne consegue si manifesta a livello epatico, renale (sindrome di Fanconi e insufficienza renale) e del sistema nervoso periferico. **La mutazione del gene che codifica per l'enzima è a livello del cromosoma 15**. L'incidenza è di 1 caso ogni 100000 nati vivi.

GALATTOSEMIA

Il difetto genetico riguarda gli enzimi che convertono il galattosio in glucosio; il galattosio si accumula in corrispondenza di vari organi. I segni clinici più importanti si riscontrano a livello oculare (cataratta), gastroenterico (vomito e diarrea), epatico (epatomegalia, ittero e ascite) e renale (sindrome di Fanconi). Il trattamento consiste nell'eliminazione del galattosio dalla dieta.

MALATTIA DI WILSON

La malattia di Wilson, o degenerazione epatolenticolare, è un disordine *autosomico recessivo* legato al gene che codifica per la proteina mitocondriale WND trasportatrice del rame; l'escrezione biliare del rame e il legame con la ceruloplasmina sono difettosi e, pertanto, *il rame si accumula a livello epatico, renale, cerebrale e corneale* (dove determina la comparsa del caratteristico anello giallo-bruno di Kayser-Fleisher). L'incidenza è di 1 caso ogni 100000 nati vivi. La diagnosi si effettua mediante il riscontro di elevati livelli di rame nel sangue e nelle urine e di livelli ridotti di ceruloplasmina. Il trattamento con D-penicillamina può migliorare drammaticamente il decorso della malattia.

INTOLLERANZA EREDITARIA AL FRUTTOSIO

Si tratta di un disordine *autosomico recessivo* legato al deficit dell'enzima fruttosio-1,6-difosfoaldolasi. L'incidenza è di 1 caso ogni 23000 nati vivi. L'intolleranza al fruttosio comporta vomito, ritardo di crescita e danno epatico e renale. Il trattamento consiste nell'eliminazione di fruttosio, saccarosio e sorbitolo dalla dieta.

DISORDINI IPERTENSIVI IPOKALIEMICI EREDITARI

I disordini ipertensivi ipokaliemici ereditari sono sindromi dovute a un'eccessiva secrezione di aldosterone o altri ormoni mineralcorticoidi e/o un'anomala sensibilità a essi; ne conseguono ipertensione, ipokaliemia e soppressione dell'attività reninica plasmatica. Queste rare forme sono l'*iperplasia surrenalica congenita*, l'*eccesso apparente di mineralcorticoidi*, l'*iperaldosteronismo sensibile ai glucocorticoidi* e la *sindrome di Liddle*.

SINDROME DI LIDDLE

Descritta per la prima volta nel 1963, si tratta di una *forma di ipertensione ereditaria caratterizzata da ipokaliemia e bassi livelli di renina e di aldosterone*, dovuta a mutazioni che interessano le subunità α e β del canale epiteliale del sodio sensibile all'amiloride (ENaC), la cui attività viene esaltata (pseudoiperaldosteronismo).

IPOFOSFATEMIE FAMILIARI

Con la definizione di ipofosfatemie familiari si designa un gruppo di disordini che hanno in comune, quali tratti salienti, *persistente ipofosfatemia e conseguente patologia ossea sotto forma di rachitismo nei bambini o di osteomalacia negli adulti*. La definizione implica l'assenza di disordini del processo di acidificazione renale e della sindrome di Fanconi.

L'appropriata concentrazione sierica di fosfati è mantenuta da una serie di processi complessi; l'identificazione dei geni responsabili dei disordini ereditari ha fornito nuovi contributi alla conoscenza dei meccanismi coinvolti. Il meccanismo principale di controllo omeostatico dei livelli di fosfati nell'organismo è situato a livello del *tubulo renale prossimale*, dove normalmente viene riassorbito l'85% dei fosfati filtrati. Il riassorbimento tubulare prossimale è dovuto principalmente al cotrasportatore sodio/fosfato sulla membrana apicale cellulare; esso viene inibito dal paratormone e stimolato dalla privazione di fosfati. Quando, per restrizione dietetica o per altre cause, si verifica una riduzione dei livelli ematici di fosfati, la risposta fisiologica consiste essenzialmente nell'incremento del riassorbimento tubulare di fosforo e nella stimolazione dell'enzima 1α -idrossilasi a produrre maggiori quantità di $1,25(\text{OH})_2$ -vitamina D_3 (*calcitriolo*). Gli elevati livelli di calcitriolo aumentano l'assorbimento intestinale e la mobilizzazione ossea di calcio e fosforo; l'aumento della calcemia inibisce la secrezione di paratormone, per cui si riduce il riassorbimento tubulare

di calcio e ne consegue *ipercalciuria*. In molte forme ereditarie il difetto principale interessa questo *cotrasportatore sodio/fosfato*; i fosfati vengono abbondantemente persi con le urine, per cui la malattia ossea associata è insensibile all'azione della vitamina D, mentre in altre il difetto consiste nel deficit dell'enzima 1α -idrossilasi. **Sono stati descritti numerosi disordini ereditari:** rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X, rachitismo ipofosfatemico con ipercalciuria, rachitismo ipofosfatemico dipendente dal metabolismo della vitamina D (di tipo I e di tipo II).

RACHITISMO IPOFOSFATEMICO FAMILIARE LEGATO AL CROMOSOMA X

Definizione ed eziopatogenesi

Questa forma più comune è trasmessa geneticamente come tratto *dominante legato al cromosoma X* ed è dovuta a *mutazioni del gene PHEX* (*phosphate regulating gene with homologues to endopeptidases on the X chromosome*) che codifica per una grande proteina simile alle endopeptidasi neutre; a livello intracellulare (osteoblasti/osteociti) il gene PHEX aumenta il rilascio del *fibroblast growth factor 23* (FGF23), la prima delle numerose *fosfatoni*, che agisce sull'asse osso-rene, comunicando lo stato della mineralizzazione ossea. Il FGF23 ha un ruolo critico nella patogenesi di queste forme (sono state descritte anche una forma autosomica dominante e una recessiva) in quanto inibisce il cotrasportatore sodio/fosfato e l'attività dell'enzima 1α -idrossilasi.

Sintomatologia e diagnosi

La malattia si manifesta nei primi mesi di vita, in modo più grave nei maschi emizigoti che nelle femmine eterozigoti, con *ritardo di crescita*, *rachitismo*, *ipofosfatemia* e *aumento delle fosfatasi alcaline*; i livelli di *calcio* e *paratormone* sono *normali*, mentre quelli della *vitamina D₃* sono *normali* o *ridotti*. L'ipofosfatemia non determina un aumento dei livelli circolanti di calcitriolo, che rimangono inappropriatamente normali rispetto alle necessità fisiologiche. Le gravi anomalie ossee del rachitismo sono la conseguenza sia dell'ipofosfatemia sia della mancanza di adeguati livelli di calcitriolo, che non stimolano un corrispondente assorbimento di calcio a livello intestinale.

Terapia

La terapia consiste nella *somministrazione di fosfati (1,25-1,5 g/die) e vitamina D₃ ad alte dosi*. Il trattamento precoce può mitigare il ritardo di accrescimento corporeo e i difetti ossei. Gli effetti della terapia possono tuttavia comportare nefrocalcinosi e deterioramento della funzione renale.

RACHITISMO IPOFOSFATEMICO FAMILIARE LEGATO AL CROMOSOMA X

Definizione

Forma di rachitismo renale trasmesso come tratto dominante legato al cromosoma X e caratterizzato da elevata fosfatemia e ipofosfatemia.

Eziopatogenesi

Mutazione del gene PHEX che inibisce il cotrasportatore sodio/fosfato e l'enzima 1α -idrossilasi nel tubulo prossimale.

Sintomatologia

Rachitismo e ritardo di crescita.

Diagnosi

Ipofofosfatemia e livelli normali di calcio e paratormone; la vitamina D₃ è normale o ridotta.

Terapia

Somministrazione di fosfati ed elevate dosi di vitamina D₃.

RACHITISMO IPOFOSFATEMICO EREDITARIO CON IPERCALCIURIA

Si tratta di una sindrome rachitica a carattere familiare, *autosomica recessiva*, che colpisce i *bambini in età prepuberale*; descritta per la prima volta nei popoli beduini con ripetuti matrimoni tra consanguinei, è dovuta a una *mutazione del gene SLC34A3 sul cromosoma 9* che codifica per il cotrasportatore sodio/fosfato. L'idrossilazione della vitamina D è normale e il difetto consiste nell'*incapacità del rene di riassorbire i fosfati*. I soggetti omozigoti sono caratterizzati da *grave ipofosfatemia, ipercalciuria e alti livelli sierici di fosfatasi alcalina*; contrariamente alla forma legata al cromosoma X, i *livelli sierici di calcitriolo sono notevolmente e appropriatamente aumentati*, in quanto l'ipofosfatemia stimola l'iperproduzione reattiva di calcitriolo. Il calcitriolo, aumentando l'assorbimento intestinale di calcio, inibisce la produzione di paratormone con conseguente ipercalciuria.

La terapia consiste nella *semplice somministrazione di fosfati*, che ripristina i normali livelli di fosfati, riduce quelli di calcitriolo e migliora la crescita e la sintomatologia ossea.

RACHITISMO "VITAMINA D-DIPENDENTE" DI TIPO I

Recentemente denominata "*Deficit ereditario selettivo di Vitamina D 1 α -idrossilasi*", è una rara forma *autosomica recessiva* dovuta a una mutazione del *gene CYP27B1 sul cromosoma 12* che codifica l'enzima 1 α -idrossilasi e caratterizzata, quindi, da una insufficiente produzione di calcitriolo. La malattia si manifesta dopo pochi mesi dalla nascita con *rachitismo, debolezza muscolare, tetania e convulsioni*. La calcemia è ridotta, i livelli di paratormone sono elevati e quelli di calcitriolo pressoché indosabili. La malattia è facilmente trattabile con dosi fisiologiche di calcitriolo.

RACHITISMO "VITAMINA D-DIPENDENTE" DI TIPO II

Recentemente denominata "*Resistenza ereditaria generalizzata alla Vitamina D 1 α -idrossilasi*", è una rara forma *autosomica recessiva* con caratteristiche cliniche simili al tipo I, ma con livelli aumentati di calcitriolo. La sintomatologia *non risponde alla somministrazione di calcitriolo*, in quanto la malattia è dovuta a una mutazione del gene che codifica per il recettore della vitamina D₃.

PSEUDOIPOPARATIROIDISMO

Lo pseudoipoparatiroidismo è, in realtà, un gruppo eterogeneo di disordini ereditari caratterizzati da resistenza periferica al paratormone (PTH), i cui livelli ematici sono elevati. Fisiologicamente il PTH riconosce il rene e le ossa come principali organi bersaglio. A livello osseo l'ormone stimola l'attività osteoclastica accelerando il riassorbimento osseo e la mobilizzazione di calcio. A livello renale accelera il riassorbimento di calcio, inibisce quello del fosforo e stimola l'idrossilazione della vitamina D nella sua forma più attiva. Un deficit dell'azione di tale ormone provoca, quindi, una caduta dei livelli ematici di calcio, mentre i fosfati vengono riassorbiti in eccesso. Il principale mediatore intracellulare del PTH è l'AMP ciclico (cAMP), che si forma in seguito al legame tra l'enzima adenilciclasa e il recettore del PTH.

I segni clinici dello pseudoipoparatiroidismo sono in parte simili a quelli dell'ipoparatiroidismo [*anomalie scheletriche, bassa statura, ritardo mentale* (da cui il termine *osteodistrofia ereditaria di Albright*)] e in parte legati alla resistenza al PTH (*ipocalcemia e iperfosfatemia*), in quanto non migliorano dopo il test della somministrazione di PTH. Nei soggetti normali questo test determina un incremento dei livelli urinari di cAMP e della fosfaturia; d'altro canto, in seguito alla somministrazione di PTH, in alcuni casi di pseudoipoparatiroidismo non si rileva alcun incremento del cAMP, mentre in altri si osserva un normale incremento di cAMP. È quindi possibile distinguere *due forme di pseudoipoparatiroidismo*: una in cui manca l'incremento urinario di cAMP dopo stimolo (*pseudoipoparatiroidismo di tipo I*) e una in cui le variazioni di cAMP urinario sono normali (*pseudoipoparatiroidismo di tipo II*). In ambedue le forme, clinicamente sovrapponibili, manca la risposta periferica all'ormone, ma il difetto di base è diverso.

PSEUDOIPOPARATIROIDISMO DI TIPO I

Di questa forma, che è la più classica, *si distinguono tre tipi* (IA, IB, IC). L'alterazione molecolare sembra risiedere nel *difettoso legame tra l'adenilciclasi e il recettore del PTH*, per cui non è stimolata la produzione di cAMP. Un ruolo fondamentale nell'accoppiamento tra il recettore e l'adenilciclasi è svolto da una categoria di proteine denominate *proteine G_s*.

L'analisi genetica ha permesso di identificare sul cromosoma 20 alcune mutazioni dominanti del gene GNAS1, che codifica per la subunità α delle proteine G_s, quali responsabili dello *pseudoipoparatiroidismo di tipo IA*; questa forma è caratterizzata da osteodistrofia ereditaria di Albright e resistenza al PTH e ad altri ormoni, come l'ormone tireotropo (con conseguenti segni evidenti di ipotiroidismo) e la gonadotropina. Infatti, le proteine G_s sono ubiquitarie e i difetti multipli sono dovuti alla difettosa trasduzione del segnale attraverso la membrana cellulare. Nelle famiglie affette da queste forme vi sono soggetti con i segni clinici dell'osteodistrofia di Albright, ma assenza dei segni di resistenza al PTH (il test di somministrazione di PTH non è negativo); in questi casi di *pseudopseudoipoparatiroidismo* vi è un difetto genetico di una proteina G, ma l'espressione fenotipica è diversa.

Lo *pseudoipoparatiroidismo di tipo IC* determina gli stessi segni clinici del tipo IA; non vi sono tuttavia difetti dimostrabili della proteina G, ma probabilmente è coinvolto un altro effettore della trasmissione del segnale (adenilciclasi).

Lo *pseudoipoparatiroidismo di tipo IB* è caratterizzato dalla resistenza isolata al PTH, in quanto le caratteristiche somatiche dell'osteodistrofia di Albright e i difetti multipli di resistenza ad altri ormoni sono assenti. La resistenza è marcata a livello renale, mentre la sensibilità a livello osseo è parzialmente conservata, per cui le alterazioni ossee sono evidenziabili soltanto con esami di laboratorio (aumento delle fosfatasi alcaline) e strumentali (radiografia e densitometria ossea). Nelle forme familiari il substrato genetico risiede in un anormale *imprinting* paterno del gene GNAS e una *mutazione del gene STX16* strettamente associato a esso.

La *terapia* consiste essenzialmente nella *somministrazione di 1,25(OH)₂-vitamina D₃*, che aumenta l'assorbimento intestinale di calcio, corregge l'ipocalcemia e sopprime la produzione reattiva di PTH con effetti positivi sull'accrescimento osseo. La terapia richiede comunque un continuo monitoraggio per evitare pericolose ipercalcemie da sovradosaggio di vitamina D₃.

PSEUDOIPOPARATIROIDISMO DI TIPO II

In questa forma di pseudoipoparatiroidismo, più spesso acquisita che congenita, l'attività della proteina G e la produzione renale di cAMP sono normali, ma manca l'azione fosfaturica del PTH. È probabile che l'alterazione funzionale risieda in un altro fattore situato a valle dell'adenilciclasi. Mancano le evidenze di una chiara trasmissione familiare.

PSEUDOIPOPARATIROIDISMO

Definizione

Gruppo di disordini caratterizzati da resistenza periferica al paratormone.

Eziopatogenesi

Mutazioni dominanti del gene GNAS1 che codifica la subunità α delle proteine G_s per cui si crea un difettoso legame tra l'enzima adenilciclasi e il recettore del PTH mediato dalle proteine G_s (tipo I A e I B).

Sintomatologia

Anomalie scheletriche, bassa statura, ritardo mentale (osteodistrofia ereditaria di Albright) e resistenza al PTH (ipocalcemia e iperfosfatemia).

(segue)

(continua)

Diagnosi

Ipocalcemia, iperfosfatemia ed elevati livelli di paratormone.
Test di somministrazione del paratormone.

Terapia

Somministrazione di vitamina D₃.

SINDROME DI BARTTER E PATOLOGIE CORRELATE

Definizione

La sindrome di Bartter, descritta per la prima volta nel 1962, non rappresenta un'unica entità, ma è in realtà costituita da un **gruppo di rare tubulopatie ereditarie trasmesse con modalità autosomica recessiva**. L'incidenza stimata di queste sindromi (*Bartter-like syndromes*), inclusa la sindrome di Gitelman, considerata una variante più comune e benigna, è meno di un caso per 100 000; esse sono caratterizzate da perdita renale di potassio e cloro e, quindi, da **ipokaliemia, ipocloremia, alcalosi metabolica e normale pressione arteriosa**, nonostante la presenza di iperplasia dell'apparato iuxtaglomerulare che determina **iperreninemia e iperaldosteronismo**.

Eziopatogenesi

Lo studio dei meccanismi patogenetici e l'analisi genetica hanno permesso la distinzione tra varie forme che si manifestano nel periodo neonatale e una forma più lieve, che di solito si manifesta nell'età adulta (sindrome di Gitelman). Inoltre **le sindromi di Bartter tipo I e II** si associano a ipercaliuria e nefrocalcinosi, mentre **la sindrome di Gitelman** si associa a ipocalciuria e ipomagnesemia, con sintomi prevalentemente muscolari. Le alterazioni elettrolitiche sono simili a quelle dovute alla somministrazione cronica di diuretici, la furosemide nella sindrome di Bartter e i tiazidici nella sindrome di Gitelman. Infatti le alterazioni interessano i sistemi di trasporto di sodio, cloro e potassio nel segmento spesso dell'ansa ascendente di Henle nella Bartter e nel tubulo distale nella Gitelman. Gli studi di genetica molecolare hanno permesso di distinguere **cinque forme di sindrome di Bartter**. Il **tipo I** è dovuto a mutazioni del gene SLC12A1, localizzato sul cromosoma 15, che codifica per il cotrasportatore sodio/potassio/cloro (NKCC2) sensibile al diuretico bumetanide, mentre il **tipo II** a mutazioni del gene KCNJ1, situato sul cromosoma 11, che codifica per il canale del potassio ROMK. Questi due tipi sono equivalenti alla forma molto grave, in passato denominata "antenatale o sindrome da iperproduzione di prostaglandine E". Nel **tipo III**, corrispondente alla sindrome di Bartter classica, la mutazione interessa il gene CLCNKB localizzato sul cromosoma 1, che codifica per una subunità del canale del cloro (CLCKb); la minore gravità è probabilmente dovuta alla funzione vicariante della subunità CLCKa. Negli ultimi anni due nuove entità sono state individuate. Nel **tipo IV**, caratterizzato da difetti neurosensoriali e grave tubulopatia con perdita di sali, la mutazione concerne il gene BSND codificante la proteina Barttin, che regola la normale funzione delle subunità CLCKb e CLCKa del canale del cloro. Infine il **tipo V** è dovuto a mutazioni attivanti il recettore sensibile al calcio (*calcium-sensing receptor*) presente a livello delle ghiandole paratiroidi e della membrana basolaterale del segmento spesso dell'ansa di Henle, per cui si associa a ipocalcemia. La **sindrome di Gitelman** è legata a una mutazione del gene SLC12A3 (sul cromosoma 16), che codifica per il cotrasportatore del sodio e del cloro (NCCT) sensibile ai diuretici tiazidici, presente a livello del tubulo contorto distale.

Sintomatologia e diagnosi

Questi disordini hanno in comune il **difettoso trasporto di sodio e cloro nel segmento spesso ascendente dell'ansa di Henle o nel tubulo contorto distale**; l'aumento del carico di sodio e cloro

alle parti più distali del nefrone determina la perdita di acqua e sale e stimola il sistema renina-angiotensina-aldosterone con successiva *ipokaliemia* e *alcalosi metabolica*. Inoltre, il difettoso trasporto del sodio impedisce il normale riassorbimento di calcio e magnesio, per cui ne conseguono *ipercalciuria* nelle sindromi di Bartter di tipo I e II, *normo-ipercalciuria* nel tipo III e *ipocalciuria* e *ipomagnesiemia* nella sindrome di Gitelman. Infine, si sviluppa una ridotta capacità di concentrare le urine per compromissione dell'ipertonicità dell'interstizio.

La *sintomatologia* è correlata all'*ipopotassiemia* e al *difetto di concentrazione urinaria*: sono presenti *debolezza muscolare*, *parestesie*, *poliuria*, *enuresi*, *polidipsia*, *stipsi* e *anoressia*. Le alterazioni di laboratorio sono simili a quelle dovute all'abuso di diuretici; la spiccata ipopotassiemia si associa a un'aumentata escrezione urinaria di potassio. Le sindromi di Bartter devono essere differenziate dalle altre cause di alcalosi metabolica ipokaliemica ipocloremica, quali il vomito e la diarrea persistente; per la diagnosi differenziale è importante il dosaggio del cloro urinario, che è basso in queste patologie mentre è elevato nelle sindromi di Bartter. L'assenza di ipertensione permette la distinzione dalle forme di iperaldosteronismo primitivo e secondario e dalla sindrome di Liddle.

Per quanto concerne la *diagnosi differenziale tra le varie sindromi Bartter-like*, bisogna ricordare che la sindrome di Gitelman è una forma più lieve che si manifesta nell'infanzia o nell'adolescenza ed è caratterizzata soprattutto da *ipomagnesiemia* e *ipocalciuria*, per cui i segni clinici più importanti sono *debolezza muscolare*, *tetania* e *parestesie*; tuttavia in alcuni casi l'associazione ipokaliemia e ipomagnesiemia può predisporre a pericolose aritmie cardiache o a rhabdomiolisi da statine. Le sindromi di Bartter tipo I e II sono forme molto gravi e caratterizzate da *disidratazione*, *ritardo di crescita*, *astenia*, *convulsioni* e *altri disturbi neurologici*, *ipercalciuria* e *nefrocalcinosi*; prima della nascita si manifestano con *polidramnios*, *parto prematuro* e *ritardo di crescita*. La sindrome di Bartter tipo III può essere diagnosticata nei primi anni di vita per la comparsa di grave disidratazione; si associa a ipomagnesiemia nel 20% dei casi, mentre la calciuria può essere normale o aumentata. Il tipo IV si associa a difetti neurosensoriali, mentre il tipo V a ipocalcemia.

Terapia

La terapia si basa sulla *somministrazione di elevati supplementi di potassio* (fino a 10 mEq/kg/die nei bambini o 500 mEq/die negli adulti), *con eventuale associazione di diuretici risparmiatori di potassio* (spironolattone, amiloride, triamterene). Nonostante la presenza di ipotensione arteriosa, una terapia con ACE-inibitori può essere efficace. Nella sindrome di Gitelman può essere necessaria la supplementazione di magnesio, mentre nella forma antenatale i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) possono ridurre la sintesi di prostaglandine.

SINDROME DI BARTTER E SINDROME DI GITELMAN

Definizione

Insieme di sindromi trasmesse con modalità autosomica recessiva (*Bartter-like syndromes*) e caratterizzate da perdita di potassio e cloro, alcalosi metabolica e normale pressione arteriosa.

Eziopatogenesi

Sindromi di Bartter: mutazioni del gene SLC12A1 del cotrasportatore sodio/potassio/cloro (tipo I), gene KCNJ1 del canale del potassio (tipo II), del gene CLCNKB della subunità CLCKB del canale del cloro (tipo III), del gene BSND della proteina Barttin del canale del cloro (tipo IV) e del gene del recettore sensibile al calcio (tipo V), situati a livello del segmento spesso dell'ansa ascendente di HENLE.

Sindrome di Gitelman: mutazione del gene SLC12A3 per il cotrasportatore sodio/cloro a livello del tubulo contorto distale.

(segue)

(continua)

Sintomatologia

Astenia, parestesie, poliuria, enuresi, polidipsia e anoressia.

Nella sindrome di Bartter tipo I e II: polidramnios, prematurità, ritardo di crescita, grave disidratazione e nefrocalcinosi.

Nella sindrome di Gitelman: debolezza muscolare, tetania e parestesie.

Diagnosi

Ipopotassiemia, alcalosi metabolica, iper- o normocalciuria (nella sindrome di Bartter), ipocalciuria e ipomagnesemia (nella sindrome di Gitelman).

Terapia

Somministrazione di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori).

DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO

La conservazione dell'acqua da parte del rene avviene grazie all'azione dell'ormone antidiuretico arginina-vasopressina (AVP), che facilita il riassorbimento passivo dell'acqua nel tubulo collettore mediante il gradiente osmotico tra il liquido tubulare e l'interstizio creato dal meccanismo a controcorrente. L'azione antidiuretica inizia con il legame dell'AVP al recettore V_2 dell'arginina-vasopressina (AVPR2) localizzato sulla membrana basolaterale delle cellule principali del dotto collettore; successivamente vi è l'attivazione delle proteine G_s e dell'enzima adenilciclasi con produzione di AMP ciclico, stimolazione di una protein-chinasi e, infine, inserzione esocitica sulla membrana luminale di specifiche proteine, come l'acquaporina-2 (AQP2), il principale canale molecolare dell'acqua che aumenta l'idropermeabilità della membrana stessa.

Definizione

Il diabete insipido nefrogenico è una forma di poliuria caratterizzata da **resistenza del tubulo collettore all'azione dell'AVP** e può essere legato a cause genetiche o acquisite.

Eziopatogenesi

Le **forme acquisite** sono dovute a farmaci (litio, mannitolo, mezzi di contrasto, democlociclina, metossifluorano) o alterazioni metaboliche (ipokaliemia, ipercalcemia), oppure sono associate alle sequele di numerose malattie quali la nefrite interstiziale cronica, l'amiloidosi e la fase poliurica dell'insufficienza renale acuta. Le **forme ereditarie** sono di due tipi:

1. forma trasmessa mediante il **cromosoma X** (>90%), che colpisce più gravemente i soggetti maschili e parzialmente quelli femminili, in cui vi sono mutazioni del gene AVPR2 che codifica per il recettore V_2 dell'arginina-vasopressina;
2. forma **autosomica recessiva** (<10 %), di cui è responsabile il gene AQP2 localizzato sul cromosoma 12, che codifica per l'acquaporina-2.

Il **diabete insipido nefrogenico congenito** legato al cromosoma X è una malattia rara, con una prevalenza stimata di 4 soggetti per milione di maschi nel Canada, dove sembra che la mutazione sia stata portata da immigrati scozzesi.

Sintomatologia e diagnosi

Il **diabete insipido nefrogenico ereditario** si presenta alla nascita con sintomatologia caratterizzata da grave **poliuria** e conseguente **polidipsia**, emissione di **urine ipotoniche** (osmolarità <200 mOsmol, peso specifico <1005) e **aumento dell'osmolarità plasmatica**, **ipertermia**, **ipernatriemia**,

ritardo di crescita fisica e mentale. Nelle famiglie affette la diagnosi può essere effettuata prima della nascita mediante l'analisi genetica delle cellule del liquido amniotico o dei villi coriali, allo scopo di effettuare un trattamento precoce in grado di prevenire la grave disidratazione e, quindi, il ritardo fisico e mentale.

Nelle **forme acquisite dell'adulto** la diagnosi differenziale deve essere posta con il diabete insipido ipotalamico (deficit di produzione di vasopressina), il diabete insipido gestazionale (eccessiva degradazione dell'ormone da parte della vasopressinasi) e la polidipsia psicogena; i test più usati sono:

1. **test dell'assetamento:** il paziente viene privato dei liquidi per molte ore; nella polidipsia psicogena la diuresi si riduce e aumenta l'osmolarità urinaria, mentre nelle forme di diabete insipido non vi è alcuna risposta;
2. **somministrazione di AVP esogena:** nel diabete ipotalamico la poliuria si riduce e l'osmolarità urinaria aumenta, mentre entrambe rimangono invariate nella forma nefrogenica; nel diabete insipido gestazionale la poliuria è corretta dal trattamento con desmopressina, un analogo della vasopressina più resistente all'azione metabolica della vasopressinasi.

Terapia

La terapia consiste soprattutto nell'**adeguata somministrazione di liquidi per prevenire e correggere la disidratazione e l'iperosmolarità plasmatica**. I diuretici tiazidici possono ridurre la poliuria del 50% inibendo il riassorbimento di sodio a livello del segmento ascendente dell'ansa di Henle e impedendo l'attivazione del meccanismo di massima diluizione urinaria.

DIABETE INSIPIDO NEFROGENICO

Definizione

Disordine ereditario legato a una resistenza del tubulo collettore all'azione dell'ormone antidiuretico arginina-vasopressina (AVP).

Eziopatogenesi

Forma legata al cromosoma X: mutazione del gene AVPR2 che codifica per il recettore V_2 dell'arginina-vasopressina.

Forma autosomica recessiva: mutazione del gene AQP2 che codifica per il canale dell'acqua (acquaporina-2).

Sintomatologia

Poliuria e polidipsia.

Diagnosi

Iposmolarità urinaria e iperosmolarità plasmatica.

Nessuna risposta ai test dell'assetamento e della somministrazione di arginina-vasopressina esogena.

Terapia

Somministrazione di liquidi e di diuretici tiazidici.

NEFROPATIE INTERSTIZIALI

G. Grandaliano

INTRODUZIONE

Sono comprese in questo capitolo quelle patologie renali, di varia eziologia, a carattere infiammatorio, nelle quali *la lesione è prevalentemente e primitivamente localizzata nell'interstizio e risparmia glomeruli e vasi*.

Indipendentemente dall'eziologia, l'aspetto istologico delle nefropatie interstiziali è caratterizzato dall'interessamento infiammatorio dell'interstizio, con l'immancabile presenza di un infiltrato linfomonocitario, di variabile entità, accompagnato da edema nelle forme acute e da fibrosi interstiziale nelle forme croniche. Tali alterazioni della struttura dell'interstizio non possono che determinare anche un'alterazione dell'anatomia e, conseguentemente, della funzione tubulare. Per tale motivo molti Autori preferiscono usare il termine *nefropatie tubulo-interstiziali* nella descrizione di queste patologie, a sottolineare che, se la lesione è primitivamente interstiziale, il coinvolgimento secondario della componente tubulare è costante e clinicamente sempre evidente. Considerato che le lesioni sono in genere focali e che la funzione tubulare è segmentale, i caratteri della disfunzione tubulare variano in relazione alla sede delle lesioni. Naturalmente, in relazione all'entità della forma, anche la funzione glomerulare potrà essere alterata. Di solito *nelle forme acute* l'interessamento glomerulare è tanto maggiore quanto più esteso è l'edema, mentre nelle *forme croniche* è l'entità della fibrosi a condizionare la compromissione del filtrato glomerulare.

NEFRITE INTERSTIZIALE ACUTA

Definizione

La nefrite interstiziale acuta (NIA) è caratterizzata da un *coinvolgimento infiammatorio dell'interstizio che si accompagna, di solito, a un quadro di insufficienza renale acuta*. Nell'ambito di questa entità clinico-patologica è possibile distinguere *quattro forme principali*:

1. da infezioni batteriche (pielonefrite acuta; vedi il paragrafo sulle infezioni delle vie urinarie nel capitolo 17);
2. da farmaci;
3. secondaria a malattie sistemiche (LES, sindrome di Sjögren);
4. idiopatica.

Epidemiologia

La reale incidenza di NIA non è ben nota, dal momento che la diagnosi definitiva richiede la biopsia renale. Nel Registro Britannico delle biopsie renali la NIA rappresenta il 2,2% delle diagnosi. Questa percentuale sale al 6,5% se si considerano solo i pazienti con diagnosi clinica di insufficienza renale acuta. Una situazione sovrapponibile è presente nel Registro Italiano delle biopsie renali dove la NIA rappresenta il 2,1% di tutte le diagnosi e questa percentuale sale al 7,6% quando si considerano i pazienti che hanno eseguito la biopsia renale per un quadro di insufficienza renale acuta. Nell'ambito delle diverse forme, *la più frequente*, nelle serie riportate in letteratura, è senza alcun dubbio *quella legata a una reazione di ipersensibilità a un farmaco*.

Eziopatogenesi

Numerosi *farmaci* sono stati considerati responsabili di NIA (Tab. 9.1). Gli antibiotici β -lattamici, la rifampicina, i sulfamidici, gli antinfiammatori non steroidei, i diuretici sulfamido-derivati (tiazidi, furosemide) e la difenilidantoina (fenitoina) sono quelli più frequentemente implicati. I farmaci antinfiammatori non steroidei, in particolare i derivati dell'acido propionico, per il loro esteso uso sono i maggiori responsabili di NIA.

Il *meccanismo* mediante il quale la *reazione di ipersensibilità* interesserebbe il rene non è ancora ben noto. La prevalenza di linfociti T, di monociti e di eosinofili nell'infiltrato interstiziale, talvolta organizzati in granulomi, suggerisce un ruolo predominante dell'*immunità cellulo-mediata*. Gli elementi, prevalentemente mononucleati, costituenti l'infiltrato, sarebbero attratti *in loco* e attivati dal farmaco concentrato nello spazio interstiziale. Una volta attivati, monociti e linfociti potrebbero determinare direttamente le lesioni tubulo-interstiziali grazie alla liberazione di radicali liberi dell'ossigeno e di enzimi lisosomiali e, nel contempo, grazie alla produzione di citochine e fattori di crescita potrebbero amplificare la reazione infiammatoria interstiziale.

Benché sia chiaro il ruolo primario dell'immunità cellulo-mediata, anche *meccanismi umorali* potrebbero essere coinvolti nella patogenesi della NIA da farmaci. Infatti, modelli animali di NIA sono stati sviluppati mediante immunizzazione con antigeni della membrana basale tubulare (MBT) e conseguente sviluppo di *anticorpi anti-MBT*. In alcuni pazienti è possibile dimostrare la presenza di depositi lineari di IgG e C3 lungo la MBT. Tali osservazioni, però, sono occasionali nella patologia umana ed è peraltro possibile che la formazione di anticorpi anti-MBT sia un fenomeno secondario al danno tubulare. La deposizione di *immunocomplessi* a livello tubulo-interstiziale, infine, non è rilevante nella NIA da farmaci, ma può contribuire al determinismo del danno interstiziale nei casi di NIA in corso di LES.

L'analisi dei campioni biologici renali prelevati da soggetti con NIA dimostra che *la reazione infiammatoria acuta interstiziale è invariabilmente associata a un danno tubulare*. Queste lesioni tubulari sicuramente rivestono un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'insufficienza renale acuta che caratterizza la NIA. Le cellule tubulari, comunque, non rappresentano solo un bersaglio per il processo infiammatorio. Queste cellule residenti, di fatto, possono interagire con le cellule infiltranti e amplificare la flogosi intestinale. Infatti numerosi studi, sia su biopsie di pazienti con NIA sia su modelli sperimentali, hanno dimostrato un aumento dell'espressione, da parte delle cellule tubulari, di fattori chemiotattici per monociti e linfociti e di molecole di adesione.

Tabella 9.1 Farmaci causa di nefropatia interstiziale acuta (in **grassetto** i farmaci più frequentemente responsabili)

Antibiotici

- Penicilline. **Meticillina**, penicillina G, ampicillina, amoxicillina, carbenicillina, oxacillina, nafcillina
- Cefalosporine. Cefalotina, cefalexina, cefotaxime
- Altri antibiotici. **Rifampicina**, **sulfamidici**, cotrimossazolo, cloramfenicolo, aztreonam, nitrofurantoina, ciprofloxacina

Antinfiammatori non steroidei

- Derivati dell'acido propionico. **Fenoprofene**, naprossene, ibuprofene, ketoprofene
- Derivati dell'acido indolacetico. Indometacina, diclofenac
- Pirazolonici. Fenilbutazone, fenazone, amiofenazone
- Salicilati. Acido acetilsalicilico
- Derivati dell'acido antranilico. **Mefenamato**

Diuretici

- **Furosemide**, clortalidone, triamterene, **tiazidi**

Altri farmaci

- **Difenilidantoina**, fenobarbital, diazepam, carbamazepina
- **Allopurinolo**, **cimetidina**, captopril, α -metil DOPA, omeprazolo

Sintomatologia

Generalmente la NIA si presenta sotto forma di *un improvviso e inaspettato deterioramento della funzione renale a distanza di 2-3 settimane dall'inizio della terapia con il farmaco responsabile*. La presenza di *febbre, rash cutaneo maculo-papulare, artralgie* ed *eosinofilia* inserisce la NIA in un quadro generalizzato di ipersensibilità. È bene ricordare che ciascuna di queste manifestazioni è presente in meno del 50% dei casi e che nel loro insieme tali alterazioni sono presenti in meno del 51% dei pazienti. Una ulteriore conferma di una attivazione immunologica sistemica è data dall'osservazione che in una piccola percentuale dei pazienti è possibile riscontrare l'associazione della NIA con una forma di uveite anteriore immunomediata (*TINU syndrome*).

Dolore lombare legato a una distensione della capsula renale, secondaria all'edema interstiziale può essere presente nel 50% dei casi. Le alterazioni urinarie riscontrabili, nella quasi totalità dei casi, includono *microematuria, leucocituria sterile* e *proteinuria*. Macroematuria può essere riscontrata in un terzo dei pazienti. L'analisi del sedimento urinario evidenzia che oltre il 30% dei leucociti è costituito da granulociti eosinofili. La proteinuria è di solito modesta e prevalentemente costituita da proteine di basso peso molecolare (proteinuria tubulare). Una proteinuria nel range nefrosico è caratteristica di una NIA da antinfiammatori non steroidei ed è di solito associata a una glomerulopatia a lesioni minime. *L'insufficienza renale acuta*, che nel 30-40% dei casi può presentarsi in forma non oligurica, ha gravità variabile e può richiedere l'emodialisi in circa la metà dei casi.

Segni di disfunzione tubulare sono quasi immancabilmente presenti. *Acidosi tubulare prossimale, glicosuria, aminoaciduria, uricosuria* e *difetto nel riassorbimento di fosfati*, talora con i franchi caratteri di una sindrome di Fanconi, sono il segno di un interessamento tubulare prossimale. *Difetto di acidificazione delle urine, isostenuria, perdita di sodio e ridotta escrezione di potassio* sono invece i segni di un difetto principalmente distale.

La diagnosi di certezza di NIA, comunque, si ottiene solo in quei casi in cui la gravità del quadro clinico induce all'esecuzione della biopsia renale.

Referto della biopsia renale

All'esame istologico la NIA è caratterizzata da *edema interstiziale* e dalla *presenza di infiltrati infiammatori di cellule mononucleate*. L'edema di solito è diffuso, mentre gli infiltrati infiammatori sono, nella maggior parte dei casi, distribuiti irregolarmente (Fig. 9.1, DVD).

Questi infiltrati sono costituiti prevalentemente da *linfociti, plasmacellule* ed *eosinofili*. La presenza di eosinofili è considerata relativamente specifica della NIA da farmaci, sebbene sia un reperto incostante. *I tubuli presentano lesioni di tipo degenerativo* (vacuolizzazione, appiattimento dell'epitelio, dilatazione) che, nella maggior parte dei casi sono focali, ma che nelle forme più gravi possono essere diffuse. In alcune sezioni tubulari possono essere presenti linfociti che si insinuano tra le cellule epiteliali. Questo fenomeno viene definito tubulite (Fig. 9.2, DVD). Granulomi interstiziali possono essere presenti nel 25-40% dei casi.

Decorso clinico, prognosi e terapia

La *prognosi* della NIA è sempre stata considerata *favorevole*. La rimozione dell'agente causale, quando noto, induce in genere un rapido recupero della funzione renale. Comunque, in una recente revisione della letteratura è riportata la persistenza di una significativa riduzione della funzione renale nel 40% dei casi. Il residuo di sequele, o il peggioramento della situazione renale, è di solito la conseguenza della mancata diagnosi eziologica.

La *terapia* consiste essenzialmente nell'*identificazione e rimozione dell'agente causale*, farmacologico o infettivo. Un *trattamento dialitico di supporto* può risultare necessario nei casi più gravi (circa il 35%). L'utilizzazione degli *steroidi* resta attualmente l'unico presidio terapeutico, nonostante a tutt'oggi non vi sia uno studio clinico controllato che abbia dimostrato l'efficacia di tale terapia.

NEFRITE TUBULO-INTERSTIZIALE ACUTA

Definizione

Sindrome clinica caratterizzata da rapido deterioramento della funzione renale per presenza di edema e infiltrato linfomonocitario interstiziale.

Eziopatogenesi

Reazione da ipersensibilità ai farmaci (penicilline, cefalosporine, sulfamidici, rifampicina, diuretici, antinfiammatori non steroidei, difenilidantoina ecc.).

Secondaria a infezioni batteriche o virali.

Secondaria a malattie sistemiche (LES, sindrome di Sjögren).

Forme idiopatiche.

Patogenesi immunitaria su base cellulo-mediata o da immunocomplessi.

Sintomatologia

Febbre, rash cutaneo, artralgie, dolore lombare.

Improvviso e inaspettato deterioramento della funzione renale sino all'oliguria.

Macroematuria (in un terzo dei casi).

Incremento rapido di creatininemia e azotemia.

Microematuria, proteinuria tubulare di grado variabile (nel range nefrosico nelle NIA da antinfiammatori non steroidei), eosinofillinuria.

Acidosi tubulare prossimale, glicosuria, aminoaciduria, uricosuria, isostenuria.

Terapia

Terapia sostitutiva dialitica (nel 35% dei casi).

Rimozione dell'agente causale (farmaci).

Terapia steroidea.

NEFROPATIA TUBULO-INTERSTIZIALE CRONICA

Definizione

Le *nefropatie tubulo-interstiziali croniche* (NTIC) comprendono un gruppo eterogeneo di patologie. L'aspetto morfologico che accomuna le diverse forme di NTIC è rappresentato dalla *fibrosi interstiziale con infiltrazione di elementi monomorfonucleati, accompagnata da un grado variabile di degenerazione e atrofia tubulare*. Nell'ambito di tale gruppo è possibile riconoscere *forme primitive*, legate all'azione di tossici o alla presenza di infezioni batteriche recidivanti, e *forme secondarie* a patologie croniche primitivamente glomerulari e vascolari.

Epidemiologia

Anche per la NTIC, come per la NIA non è possibile avere dati precisi sulla incidenza e prevalenza perché anche in questo caso la diagnosi in una grande percentuale di casi è biotica. Nel Registro di Dialisi e Trapianto della Società Italiana di Nefrologia risulta che il 12% dei pazienti in trattamento sostitutivo presenta come nefropatia di base una NTIC. Se consideriamo il Registro Italiano delle Biopsie Renali, la NTIC rappresenta il 3,1% di tutte le diagnosi e questa percentuale sale al 5,1% di tutti i pazienti biopsiati per insufficienza renale cronica. Questa analisi, però, inevitabilmente non include i pazienti con pielonefrite cronica che difficilmente vengono sottoposti a biopsia renale.

Eziopatogenesi

Le possibili cause di NTIC sono numerose e diverse (Tab. 9.2). In ogni caso, comunque, l'agente causale ha un'azione lenta e persistente che induce una risposta infiammatoria cronica.

In oltre i due terzi dei casi la NTIC è legata all'assunzione protratta di *farmaci*. Tra questi, un ruolo di primo piano rivestono gli *antinfiammatori non steroidei*. Infatti, la nefropatia da abuso di

Tabella 9.2 Condizioni associate a nefropatia tubulo-interstiziale cronica

Farmaci	Pielonefrite cronica
Antinfiammatori non steroidei	
• Litio	Disordini immunologici
• Ciclosporina	• Sindrome di Sjögren
• Cisplatino	• Lupus eritematoso sistemico
Metalli pesanti	Malattie granulomatoze
• Piombo	• Sarcoidosi
• Cadmio	• Granulomatosi di Wegener
Disordini metabolici	Malattie endemiche
• Iperuricemia	• Nefropatia dei Balcani
• Ipercalcemia	Glomerulonefriti croniche
• Iperossaluria	
• Cistinosi	Forma idiopatica

analgesici è una causa importante di insufficienza renale cronica in diversi paesi occidentali. Tale forma di NTIC è di solito associata all'assunzione protratta di dosi elevate di analgesici contenenti sia acido acetilsalicilico sia fenacetina. È bene ricordare che nelle forme croniche, contrariamente a quanto avviene nelle forme acute, il danno tubulo-interstiziale è direttamente proporzionale alla dose e alla durata dell'esposizione all'agente eziologico. L'acido acetilsalicilico e i metaboliti della fenacetina, infatti, sono concentrati nello spazio interstiziale midollare. A questo livello, i metaboliti attivi della fenacetina possono provocare un danno tissutale inducendo la perossidazione lipidica. D'altro canto, l'acido acetilsalicilico è in grado di interferire con il metabolismo del glutathione, che normalmente inattiva i metaboliti della fenacetina. Inoltre, l'acido acetilsalicilico, inibendo la produzione di prostaglandine vasodilatatrici, può provocare un danno ischemico della midollare renale.

Altri farmaci associati comunemente a NTIC sono il litio e la ciclosporina. Il *litio*, se somministrato cronicamente, determina una forma di diabete insipido nefrogeno a causa di un'azione tossica sui tubuli collettori e, successivamente, in numerosi casi è in grado di indurre una fibrosi interstiziale diffusa con meccanismi non ancora ben chiari. La nefropatia da *ciclosporina*, caratterizzata da una fibrosi interstiziale focale o diffusa, è verosimilmente legata da una parte a una vasocostrizione renale indotta dal farmaco e dall'altra a un'azione diretta della ciclosporina a livello vascolare e tubulare, dove indurrebbe la sintesi di fattori di crescita profibrotici.

Altre sostanze ad azione tossica sul rene, che inducono una NTIC, sono i *metalli pesanti*, in particolare cadmio e piombo. Il *cadmio* in circolo viene normalmente legato da una proteina sintetizzata a livello epatico, la metallotioneina, formando un complesso molto stabile con un'emivita biologica di 10 anni. Tale complesso viene, quindi, concentrato a livello del tubulo prossimale. In caso di prolungata esposizione ambientale si sviluppa lentamente una NTIC con i caratteri di una disfunzione tubulare pressoché esclusivamente prossimale. Per quanto riguarda invece la NTIC da *piombo*, è interessante notare che si può manifestare anche in assenza degli altri classici segni di saturnismo.

La NTIC si sviluppa spesso nell'ambito di *disordini metabolici*. Nei casi di *iperuricemie croniche*, cristalli di urato si possono depositare a livello dell'interstizio inducendo una reazione infiammatoria. *Iperossaluria*, *ipercalcemia cronica* e *cistinosi* sono altre situazioni in cui l'eccesso di questi metaboliti a livello tubulare provoca una degenerazione della membrana basale e una risposta infiammatoria dell'interstizio.

Al di là delle forme da tossici esogeni e/o endogeni, la seconda forma di NTIC, in ordine di incidenza, è rappresentata dalla *pielonefrite cronica*, dovuta alla presenza di *infezioni batteriche ricorrenti* o *persistenti*. Tale forma di NTIC è particolarmente frequente nei pazienti che presenta-

no gravi malformazioni anatomiche, quali il *reflusso vescico-ureterale* o un'*ostruzione delle vie urinarie* che, determinando una stasi delle urine a livello della pelvi renale, facilitano la persistenza delle infezioni batteriche. È importante ricordare che la pielonefrite cronica non è legata all'insorgenza di pielonefriti acute. Infatti tali affezioni, in assenza di situazioni anatomiche predisponenti, si risolvono senza danni permanenti.

La NTIC può essere, infine, la manifestazione di altre situazioni patologiche. Nella *nefrite da radiazioni ionizzanti* la fibrosi con i caratteri della NTIC è relativamente frequente. In corso di sarcoidosi e, molto più raramente, in corso di altre malattie granulomatoze la NTIC è caratterizzata dalla presenza dei tipici granulomi. La *nefropatia dei Balcani*, infine, è una patologia osservata in alcune aree dell'ex Jugoslavia, con le caratteristiche lesioni della NTIC e nella cui patogenesi, tuttora poco chiara, svolgerebbero un ruolo chiave sostanze tossiche.

Recentemente è stato suggerito che alcune delle forme idiopatiche di NTIC possano essere legate a una infezione da virus di Epstein-Barr. Infatti, in uno studio su 17 casi di NTIC idiopatica in tutte le biopsie è stato possibile identificare il genoma di questo virus, ma non di quello di altri *herpes viridae*.

Referto della biopsia renale

La NTIC è caratterizzata dalla presenza di un grado variabile di *fibrosi interstiziale associata ad atrofia tubulare*, appiattimento delle cellule tubulari e ispessimento della membrana basale tubulare. Possono essere presenti infiltrati interstiziali linfomonocitari, nella maggior parte dei casi con estensione focale. Molto spesso alle lesioni tubulo-interstiziali si associano lesioni croniche glomerulari.

Sintomatologia

Caratteristica clinica essenziale della NTIC è la prevalenza, per una lunga fase della malattia, delle *disfunzioni tubulari* sui segni, talora completamente assenti, di disfunzione glomerulare. Ciò non è solo in rapporto al diretto coinvolgimento tubulare, in quanto anche l'integrità dell'interstizio è fondamentale per il corretto scambio di acqua e soluti tra tubuli e vasi.

Le funzioni tubulari sono diverse nei diversi tratti del nefrone. D'altra parte le lesioni nella NTIC sono spesso focali. Per questo motivo i segni di disfunzione tubulare possono essere rappresentati, a seconda dei casi, prevalentemente da un difetto prossimale, distale o midollare. In genere, comunque, è raro ritrovare una disfunzione tubulare pura, mentre è estremamente frequente il *coinvolgimento contemporaneo di più tratti del tubulo*. Una *disfunzione prevalentemente prossimale*, tipica per esempio della NTIC da cadmio, è caratterizzata da *bicarbonaturia*, *glicosuria*, *aminoaciduria*, *fosfaturia* e *uricosuria*. L'*interessamento prevalentemente distale* è invece segnalato da *perdita di sodio* e *ritenzione di potassio con acidosi distale*. Un *danno prevalentemente midollare* o *papillare*, come nella NTIC da antinfiammatori non steroidei, si manifesta con *incapacità a concentrare le urine*, fino ai livelli di un vero e proprio diabete insipido nefrogeno. L'analisi delle urine è quasi sempre solo moderatamente alterata nelle NTIC. Di solito sono presenti *leucocituria*, *microematuria* e una *proteinuria modesta di tipo tubulare*. La leucocituria, in genere sterile, può acquisire i caratteri della *piuria* e, talvolta, accompagnarsi a *batteriuria* nella pielonefrite cronica. Tra le proteine escrete, quelle attualmente dosabili e utilizzabili come indice di danno tubulare sono la β_2 -*microglobulina* e la *proteina di Tamm-Horsfall*. Poco utile sembra, invece, il dosaggio degli enzimi urinari, essendo troppe le variabili fisico-chimiche che ne possono alterare l'attività.

Tra le indagini strumentali, l'*urografia* ha un ruolo importante nella diagnosi della pielonefrite cronica. Le alterazioni morfologiche caratteristiche di tale forma di NTIC sono rappresentate dalla riduzione delle dimensioni del rene accompagnata dalla presenza di calici smussati e dilatati e, infine, da una cicatrizzazione corticale segmentaria.

In una fase successiva della NTIC, è possibile osservare i segni del coinvolgimento secondario glomerulare e vascolare, con una *progressiva riduzione del filtrato glomerulare* accompagnata

dall'insorgenza di *ipertensione arteriosa* e *anemia*. Da ricordare, infine, che la NTIC da antinfiammatori non steroidei, la cui incidenza è maggiore nel sesso femminile, spesso è complicata da infezioni recidivanti delle vie urinarie e da episodi di *necrosi papillare acuta*.

Anche nelle forme croniche, così come nelle acute, l'unica diagnosi di certezza è quella biotica.

Decorso clinico, prognosi e terapia

Il decorso clinico della malattia è caratterizzato da *progressivo decadimento della funzione renale*. La *rimozione dell'agente eziologico* è l'unico presidio terapeutico noto per evitare la progressione del danno renale sino all'uremia terminale.

NEFROPATIA TUBULO-INTERSTIZIALE CRONICA

Definizione

Sindrome clinica caratterizzata da progressivo deterioramento della funzione renale; istologicamente, da interessamento predominante dell'interstizio e dei tubuli con infiltrazione monocitaria, fibrosi interstiziale, degenerazione e atrofia tubulare.

Eziopatogenesi

Farmaci (antinfiammatori non steroidei, ciclosporina, chemioterapici, litio).
 Disordini metabolici (iperuricemie croniche, ipercalcemia, cistinosi, iperossaluria).
 Intossicazione da metalli pesanti (cadmio, piombo).
 Pielonefrite cronica.
 Radiazioni ionizzanti.
 Malattie immunologiche (LES, sindrome di Sjögren).
 Idiopatica (nefropatia dei Balcani).

Sintomatologia

Disfunzione tubulare prossimale (bicarbonaturia, glicosuria, aminoaciduria, fosfaturia, uricosuria).
 Disfunzione tubulare distale (perdita di sodio).
 Disfunzione midollare o papillare (ipostenuria, diabete insipido nefrogenico).
 Ipertensione e anemia.
 Progressiva riduzione della funzione renale.
 Leucocituria sterile, microematuria, proteinuria tubulare (β_2 -microglobulina e proteina di Tamm-Horsfall).

Decorso clinico e terapia

Progressivo deterioramento della funzione renale. Unico approccio terapeutico: rimozione dell'agente eziologico.

NEFROPATIE VASCOLARI

G. Pertosa

INTRODUZIONE

Le nefropatie vascolari sono affezioni su base ipertensiva, ischemica o discoagulopatica, correlate con la lesione di una o di entrambe le arterie renali e/o del circolo arterioso intrarenale o di una o di entrambe le vene renali. A volte esse sono l'espressione di un interessamento renale nel contesto di malattie vascolari sistemiche.

NEFROPATIE VASCOLARI IPERTENSIVE

Nefroangiosclerosi arteriolare benigna

DEFINIZIONE

Si intendono con questa definizione le *alterazioni funzionali e anatomiche indotte sul letto vascolare renale dall'ipertensione arteriosa*, sia essa essenziale o secondaria.

EPIDEMIOLOGIA

Le stime correnti sulla prevalenza dell'ipertensione essenziale parlano di circa un miliardo di persone nel mondo (di cui 50 milioni negli Stati Uniti). Questa prevalenza aumenta in relazione all'età e l'aumento della pressione arteriosa è molto più alto negli uomini che nelle donne nel periodo che precede la menopausa. L'*ipertensione arteriosa* è un problema diffuso nel mondo occidentale ed è in relazione con l'introito medio di sodio nella popolazione, l'etnia (maggiore prevalenza negli americani di razza nera e nella razza ispanica non di colore rispetto alla razza caucasica), il livello socioeconomico, il basso introito di potassio con la dieta, la presenza di un elevato body mass index e l'uso abituale di alcol.

EZIOPATOGENESI

La nefroangiosclerosi arteriolare "benigna" è causata in più dell'80% dei casi dall'ipertensione arteriosa essenziale, mentre il restante 20% si osserva nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa secondaria ad altre patologie, come per esempio feocromocitoma, morbo di Conn, stenosi istmica aortica.

Alla base di questa patologia vi è l'*aumento protratto della pressione intraluminale nel distretto vascolare renale causato dalla malattia ipertensiva*; ciò provoca, nel tempo, un danno endoteliale con conseguenti alterazioni istologiche della parete vascolare. Tuttavia, in modelli animali e nell'uomo (specie in giovani di razza nera), si è osservato che le lesioni del letto vascolare renale possono evidenziarsi prima che compaia l'ipertensione arteriosa o, talora, in assenza di ipertensione. Ciò fa supporre che alla base della nefroangiosclerosi possa esservi un difetto genetico della parete dei vasi renali e che questo difetto si associ fortemente alle anomalie ipertensive.

Il grado di queste alterazioni dipende dalla gravità e dalla durata dello stato ipertensivo. La compromissione dell'integrità endoteliale, conseguente all'eccessiva pressione intraluminale, comporta una complessa reazione vasale multifattoriale. Il danno endoteliale induce l'attivazione piastrinica con *rilascio in situ* sia di *fattori*

di crescita tipo il PDGF (*platelet-derived growth factor*) e il TGF- β (*transforming growth factor- β*), sia di sostanze prodotte dalle stesse cellule *endoteliali* danneggiate, tipo endoteline e catena A del PDGF. La produzione di questi fattori, tutti ad attività mitogena, e probabilmente anche la ridotta sintesi di EDRF (*endothelium-dependent relaxing factor*), comportano il progressivo ispessimento flogistico-proliferativo della parete arteriolare. La stenosi che ne consegue induce sofferenza ischemica glomerulare e tubulo-interstiziale. Di solito entrambi i reni sono interessati in ugual modo con alterazioni anatomo-patologiche simili.

Studi recenti hanno dimostrato una incapacità da parte dei medi e dei piccoli vasi a rispondere in maniera appropriata a stimoli vasodilatatori, mediati dal sistema dell'ossido nitrico (ON), come la risposta all'acetilcolina. Studiando l'associazione tra parametri di funzionalità renale e risposta del flusso sanguigno all'acetilcolina, si ottengono evidenze circostanziate in supporto dell'ipotesi che la nefroangiosclerosi è espressione di una disfunzione endoteliale a livello renale. È stato, inoltre, dimostrata una correlazione inversa tra proteina C reattiva (PCR), risposta all'acetilcolina e filtrato glomerulare (GFR). Queste associazioni suggeriscono che l'infiammazione, inducendo un danno a livello endoteliale, contribuirebbe alla progressione del danno renale nel paziente con ipertensione essenziale. Pertanto, la disfunzione endoteliale sta emergendo come un fattore di rilevanza clinica nei pazienti ipertesi poiché è indipendente dai livelli pressori e da altri fattori di rischio, è associata con l'ipertrofia del ventricolo sinistro e costituisce un fattore predittivo degli eventi cardiovascolari.

SINTOMATOLOGIA

Dal punto di vista clinico *la nefroangiosclerosi benigna va inserita tra le possibili complicanze dell'ipertensione arteriosa*. Per lungo tempo non sono evidenti sintomi clinici né significative alterazioni della funzione renale. Di solito i segni più precoci di interessamento renale sono la comparsa di *microalbuminuria* e l'*iperuricemia* (non correlata alla terapia diuretica).

DATI DI LABORATORIO

Nella *fase iniziale* della malattia si osserva una *riduzione del flusso plasmatico renale* (FPR), ma la clearance renale rimane inalterata e la frazione di filtrazione (FF) renale risulta normale o aumentata. È presente *microalbuminuria*. *Con la progressione del danno renale si riduce ulteriormente il FPR*, peggiora la clearance renale e si riduce la FF. In questa fase compare la *proteinuria*.

REFERTO ISTOLOGICO

Il tipo di alterazioni vascolari è diverso a seconda del calibro del vaso interessato. Le grosse arterie fino alle arterie arciformi presentano alterazioni arteriosclerotiche caratterizzate dall'ispessimento fibroso dell'intima che causa un restringimento del lume vasale. Queste alterazioni sono presenti anche nelle arteriole interlobulari più piccole, dove spesso si associa una duplicazione della lamina interna. I *vasi di calibro più piccolo*, invece, mostrano un ispessimento ialino ed eosinofilo della parete per deposizione di C3b inattivo e di altre proteine (Fig. 10.1)



Figura 10.1 Nefroangiosclerosi benigna: deposizione di materiale ialino nella parete di un'arteria di piccolo calibro (freccia grande) e di un'arteriola (freccia piccola) (PAS, 1000 $\times$).

Questo particolare quadro istologico arteriolare viene definito *arteriolosclerosi ialina* e sembra conseguente sia alla deposizione di matrice extracellulare di tipo proteinaceo, sia all'iperplasia e all'ipertrofia delle cellule muscolari lisce della parete. Fattori locali svolgono un ruolo chiave nel controllo della deposizione della matrice extracellulare e della proliferazione delle cellule muscolari lisce in questo distretto vasale.

DIAGNOSI

Ogni paziente con storia di ipertensione da meno di cinque anni dovrebbe essere sottoposto a un dosaggio della microalbuminuria, importante fattore di diagnosi precoce. Se l'ipertensione arteriosa sussiste da un periodo di tempo superiore ai cinque anni, il riscontro di lieve proteinuria, accanto a elevati valori di creatinina e azotemia, pone indicazione all'esecuzione della biopsia renale per la diagnosi di certezza.

COMPLICANZE

La nefroangiosclerosi benigna non si accompagna di solito a gravi alterazioni della funzionalità renale, tuttavia esse possono manifestarsi in quelle situazioni in cui l'organo è costretto a lavorare in condizioni di ridotto volume di sangue, quali interventi chirurgici, emorragie intestinali, o disidratazione.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

La prognosi della nefroangiosclerosi benigna è relativamente buona: solo nel 5-10% dei pazienti la malattia evolve in uremia terminale, non prima di 15-20 anni dall'inizio della malattia ipertensiva.

TERAPIA

La *normalizzazione dei valori pressori* è l'unico modo per evitare la progressione verso l'insufficienza renale cronica; a volte si assiste a un miglioramento della funzione renale quando i valori pressori vengono mantenuti nella norma per lungo tempo; infatti, ciò provoca la regressione dell'iperplasia arteriolare e il conseguente miglioramento dell'emodinamica renale.

NEFROANGIOSCLEROSI BENIGNA

Definizione

Complesso di alterazioni funzionali e anatomiche dei vasi renali secondarie a ipertensione arteriosa.

Eziopatogenesi

Iperensione arteriosa essenziale: 80%; secondaria: 20%.

La nefroangiosclerosi è espressione di una disfunzione endoteliale a livello renale.

Aumento della pressione intraluminale → danno endoteliale → ispessimento flogistico-proliferativo della parete arteriolare → scleroialinosi → ischemia.

Sintomatologia

Causata dalla malattia di base (ipertensione arteriosa).

Esami di laboratorio.

Fase iniziale: microalbuminuria, FPR ridotto, clearance renale normale, FF normale o aumentata.

Fase avanzata: proteinuria, FPR molto ridotto, clearance renale ridotta, FF ridotta, creatinemia elevata, progressivo decadimento della funzione renale.

Prognosi

Buona: solo il 5-10% evolve in uremia terminale.

Terapia

Presidi igienico-dietetici e farmacologici dell'ipertensione arteriosa.

Nefroangiosclerosi arteriolare maligna

DEFINIZIONE

L'*improvviso innalzamento della pressione arteriosa*, con la pressione diastolica di solito superiore a 130 mmHg e generalmente in soggetti da lungo tempo ipertesi, *accompagnato da disturbi visivi* (retinopatia ipertensiva severa), definisce clinicamente l'instaurarsi di un'*ipertensione "maligna"* che determina tipiche alterazioni morfologiche delle arteriole renali con conseguente deterioramento della funzione renale.

EPIDEMIOLOGIA

La nefroangiosclerosi arteriolare maligna rappresenta all'incirca l'**1-6% delle ipertensioni arteriose essenziali**; è maggiormente colpito il sesso maschile, in particolare i soggetti di età inferiore ai cinquant'anni.

EZIOPATOGENESI

Si ritiene che il *primum movens* della nefroangiosclerosi arteriolare maligna sia il danno endoteliale prodotto da un innalzamento rapido e cospicuo della pressione arteriosa. Esso provocherebbe l'*alterazione della permeabilità vascolare e l'ingresso dei vari costituenti del plasma nello spessore della parete vasale*, causando un *restringimento del lume*. L'accumulo sottoendoteliale determinerebbe *necrosi fibrinoide* e successivamente fenomeni degenerativi e iperplastici con proliferazione delle miocellule favorita da fattori piastrinici. Tutto ciò comporta un'ischemia glomerulare che induce l'*attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone* (RAA) con conseguente aumento della pressione arteriosa a livelli superiori a quelli indotti dal processo ipertensivo di base. Si instaura così un feedback positivo in cui l'elevato livello pressorio accentua il danno vascolare e questo attiva a sua volta maggiormente il sistema RAA, portando a un rapido peggioramento del quadro clinico. Un quadro di ipertensione accelerata e di nefroangiosclerosi si può osservare in pazienti che presentano una *sindrome da anticorpi antifosfolipidi primitiva*. Il danno renale, in questo caso, potrebbe essere legato all'interazione degli anticorpi anticardiolipina con le piastrine e le cellule endoteliali dei vasi renali: ne conseguirebbe uno stimolo alla formazione di microtrombi e alla proliferazione delle fibrocellule muscolari e dei fibroblasti della parete dei vasi.

SINTOMATOLOGIA

I sintomi sono determinati dagli elevati valori pressori. Si ha la comparsa di manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale, con *cefalea* spesso associata a *nausea, vomito* e *stato confusionale* (encefalopatia ipertensiva). Il quadro è caratterizzato, inoltre, da *alterazioni visive* che vanno da una riduzione del campo visivo fino alla cecità e da *segni di scompenso cardiaco*. Il coinvolgimento renale si esprime con una sindrome clinica che può andare da *anomalie urinarie isolate* (proteinuria e microematuria) sino alla *sindrome nefritica*. All'inizio può esservi una *normale funzione renale*, ma *successivamente* si sviluppa rapidamente un quadro di *insufficienza renale* che può raggiungere la fase terminale entro poche settimane. Pertanto, l'ipertensione maligna è da considerare un'emergenza clinica che richiede un rapido ed efficace controllo della pressione arteriosa. Senza un'adeguata terapia antipertensiva la progressione verso l'insufficienza renale è rapida.

DATI DI LABORATORIO

Gli esami di laboratorio mettono in evidenza la presenza di *ematuria, proteinuria* e un *aumento degli indici di ritenzione azotata* (azotemia e creatininemia). L'*attività reninica plasmatica* risulta spesso *elevata*.

REFERTO ISTOLOGICO

Dal punto di vista *istologico* due distinte e caratteristiche lesioni sono evidenti. Nella parete delle arterie interlobulari si sviluppa una notevole proliferazione endoteliale caratterizzata da ipertrofia e *iperplasia lamellare*,

disposta in strati concentrici separati da matrice extracellulare, così da far assumere al vaso, in sezione trasversale, il caratteristico *aspetto a bulbo di cipolla*.

La seconda e più specifica lesione, che colpisce le arteriole afferenti e intralobulari, è la *necrosi fibrinoide*, caratterizzata dalla presenza di materiale proteico granulare, contenente spesso detriti cellulari, esteso dall'intima alla media (Fig. 10.2, DVD). È presente inoltre un importante ispessimento intimale a carico di tutte le arterie rappresentate, particolarmente in quelle di minor calibro con i caratteri dell'ispessimento mucinoide e della reduplicazione dell'elastica (Fig. 10.3, DVD).

La deposizione di questo materiale è seguita da necrosi colliquativa della parete arteriolare e spesso da una reazione infiammatoria consensuale perivascolare. A volte la necrosi fibrinoide coinvolge anche il glomerulo con lesioni segmentarie e/o globali.

DIAGNOSI

Il quadro clinico e il riscontro di *ipertensione arteriosa severa con valori di diastolica superiori a 130 mmHg* orientano verso la diagnosi. Si rilevano segni radiologici ed elettrocardiografici di *ipertrofia cardiaca* e spesso di *scompenso congestizio*. Il *fundus oculi* evidenzia un quadro di *retinopatia ipertensiva di III-IV grado* con essudati, emorragie e spesso edema papillare.

La biopsia renale risulta diagnostica perché permette di rilevare le caratteristiche lesioni endoteliali precedentemente descritte.

COMPLICANZE

Nella nefroangiosclerosi arteriolare maligna le lesioni del tessuto renale sono molto evidenti e i disturbi con i quali si manifestano sono sempre gravi: insufficienza cardiaca, aumento della pressione endocranica con nausea, emicrania, vomito e talvolta crisi ipertensive con perdita di coscienza e convulsioni.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

L'ipertensione maligna non trattata porta alla morte circa il 90% dei pazienti entro il primo anno per accidenti cerebrovascolari, cause cardiache e renali. Un adeguato controllo dei valori pressori mediante l'associazione di differenti farmaci antipertensivi ha ridotto questa percentuale al 10-15%.

TERAPIA

All'inizio della fase maligna i comuni farmaci antipertensivi non risultano efficaci per il controllo dei valori pressori. A tal fine si utilizzano per via endovenosa sostanze ad azione vasodilatatrice periferica, come il *diazossido* e il *nitroprussiato*, o farmaci *α -agonisti centrali* (clonidina) o *β -bloccanti*, quali il labetalolo. Tra i farmaci da somministrare per via orale può risultare efficace il *minoxidil*, un potente vasodilatatore, il cui uso si associa però a numerosi effetti collaterali (ipertricosi, tachicardia e ritenzione idrosalina) che ne limitano l'uso. Può risultare utile l'*associazione di calcioantagonisti, ACE-inibitori o inibitori specifici del recettore dell'angiotensina II, e β -bloccanti*. Nei casi resistenti alla terapia antipertensiva si pone l'indicazione alla nefrectomia bilaterale, che in un'alta percentuale di casi è seguita da una riduzione della pressione arteriosa. Il paziente viene quindi avviato al trattamento emodialitico periodico.

NEFROANGIOSCLEROSI MALIGNA

Definizione

Complesso di alterazioni morfologiche e funzionali dei vasi renali secondarie a ipertensione arteriosa maligna.

(segue)

(continua)

Eziologia

Ipertensione arteriosa "maligna".

Patogenesi

Aumento rapido della pressione arteriosa → danno vascolare con necrosi fibrinoide → restringimento del lume vasale → attivazione del sistema RAA → ulteriore elevazione dei valori pressori.

Sintomatologia

Alterazioni visive; cefalea pulsante; nausea e vomito; stato confusionale.

Diagnosi

Pressione diastolica >130 mmHg.

Rapido deterioramento della funzione renale.

Segni di scompenso cardiaco congestizio all'ECG.

Fundus oculi: grave retinopatia.

Proteinuria >2 g/die.

Creatininemia elevata.

Attività reninica plasmatica spesso elevata.

Prognosi

Infausta nel 90% dei casi, entro pochi mesi, se l'ipertensione non è trattata.

Terapia

Farmaci vasodilatatori.

ACE-inibitori.

Inibitori del recettore dell'angiotensina II.

Calcioantagonisti.

Ipertensione nefrovascolare

DEFINIZIONE

L'ipertensione nefrovascolare è un tipo di *ipertensione arteriosa secondaria, causata da stenosi o ostruzione, mono- o bilaterale, dell'arteria renale o dei suoi rami intra- o extraparenchimali*. La *stenosi dell'arteria renale* è responsabile di circa il 5% delle ipertensioni arteriose e frequentemente si associa a una compromissione della funzione renale (malattia nefrovascolare). Nel 1934 Goldblatt pubblicò il suo famoso esperimento in cui dimostrava, nel cane, che la stenosi unilaterale dell'arteria renale produceva una persistente ipertensione arteriosa e un danno renale bilaterale. Tale esperimento rappresenta il modello animale dell'ipertensione nefrovascolare umana.

EPIDEMIOLOGIA

L'aterosclerosi è la causa di circa il 90% dei casi di stenosi dell'arteria renale con un aumento della frequenza dovuto allo sviluppo demografico. È verosimile che l'aumento dell'età media e, in parallelo, il rapido incremento della frequenza dei fattori di rischio cardiovascolari, come il diabete mellito, possano indurre un incremento della prevalenza della stenosi dell'arteria renale.

EZIOPATOGENESI

La causa più comune di stenosi renale nei soggetti di età superiore a 45 anni, soprattutto maschi, è la presenza di una *placca ateromasica* localizzata all'origine (ostio) dell'arteria renale, mentre al di sotto dei 40 anni, soprattutto nei soggetti di sesso femminile, è la *displasia fibromuscolare*. La stenosi dell'arteria renale su base aterosclerotica è spesso determinata dalla presenza della placca

con progressione della stessa verso il lume dell'arteria renale. La displasia fibromuscolare è caratterizzata da aree multiple di displasia localizzate nella parete del vaso, soprattutto a livello della media; di solito è localizzata nei due terzi distali dell'arteria renale. Tale lesione, la cui patogenesi è certamente legata a fattori genetici, conduce lentamente a una progressiva stenosi del lume arterioso, senza di solito, arrivare all'occlusione completa. La displasia fibromuscolare è responsabile di circa il 10-15% delle ipertensioni nefrovascolari.

L'aterosclerosi è considerata una patologia infiammatoria cronica. I pazienti con malattia nefrovascolare su base aterosclerotica possono presentare un quadro di insufficienza renale cronica progressiva, correlata all'infiammazione stessa, che prende il nome di "nefropatia ischemica". In questi casi è possibile osservare un'estensione dell'aterosclerosi ai rami dell'arteria renale, un ispessimento arteriolare, un'atrofia tubulare e glomerulare, sino alla comparsa di un quadro di glomerulosclerosi. Lo stress ossidativo gioca un ruolo importante nella progressione della malattia nefrovascolare: esso si associa a un aumento dei radicali liberi dell'O² (ROS), che possono essere generati a diversi livelli del nefrone, sia nei glomeruli sia nei primi segmenti del tubulo prossimale. I ROS in circolo indurrebbero, inizialmente, una disfunzione dell'endotelio del microcircolo, e contribuirebbero, successivamente, ad aggravare le lesioni ostruttive nell'arteria renale principale. Secondo questo modello il decremento del flusso ematico renale e la conseguente attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) sarebbero, probabilmente, i fattori scatenanti l'inizio del danno renale. Lo stress ossidativo può, inoltre, favorire l'ossidazione delle LDL, che agendo da agenti citotossici e vaso-costrittori contribuirebbero a peggiorare la funzionalità del rene ischemico. I ROS, inoltre, possono favorire la stenosi dell'arteria renale attraverso la produzione di fattori di crescita e citochine, quali il fattore di crescita attivante le piastrine e il TGF- β , in grado di indurre la proliferazione cellulare e l'accumulo di matrice extracellulare nei glomeruli e nel tessuto interstiziale.

Un fattore ritenuto importante nella eziopatogenesi della malattia nefrovascolare aterosclerotica è il fenomeno dell'ischemia/riperfusion. In pratica, l'insulto provocato dalla carenza di ossigeno, in presenza di una stenosi severa dell'arteria renale, verrebbe ulteriormente accentuato dai ROS nel momento in cui la riperfusione è indotta dalla cascata infiammatoria. La congestione postischemica, più marcata a livello della midollare esterna, peggiorerebbe l'ipossia relativa, inducendo un danno ulteriore a livello delle cellule tubulari. Un'alterazione dell'attività enzimatica e delle membrane mitocondriali sarebbe alla base dell'apoptosi e della morte cellulare.

In conclusione, le cellule del tubulo renale rappresentano un target primario per il danno ipossico in condizioni ischemiche ed esiste una stretta correlazione tra severità della stenosi dell'arteria renale e comparsa della nefropatia ischemica.

Condizione necessaria perché si instauri un'ipertensione arteriosa nefrovascolare è che la stenosi sia tale da provocare una **riduzione del flusso arterioso maggiore del 70%**. Il conseguente calo pressorio nel distretto vascolare renale attiva il sistema RAA che, avendo come effetto finale vaso-costrizione e ritenzione sodica, produce ipertensione.

L'**iperreninemia** non è certamente la sola causa responsabile dell'instaurarsi e, soprattutto, del persistere dell'ipertensione. L'attività reninica plasmatica è usualmente elevata, ma può anche risultare nei limiti della norma. Almeno nelle stenosi unilaterali, è possibile riscontrare ipersecrezione reninica da parte del rene affetto, associata a iposecrezione controlaterale. Inoltre, il paziente con ipertensione nefrovascolare mostra ipopotassiemia e tendenza all'alcalosi metabolica, segni di un iperaldosteronismo secondario. Nelle fasi più avanzate, quando la presenza continua di elevati valori pressori ha provocato danni vascolari e parenchimali anche nel rene controlaterale e le lesioni vascolari aterosclerotiche interessano tutto il circolo periferico, rendendo insufficienti i meccanismi di controllo della pressione arteriosa, l'ipertensione diviene renino-indipendente a origine multifattoriale, spiegando così quei quadri clinici in cui, accanto a un rilievo anatomico di stenosi dell'arteria renale, si ha una normale o bassa reninemia.

SINTOMATOLOGIA

Il quadro clinico dell'ipertensione nefrovascolare può essere *sfumato*, così che risulta difficile stabilire il periodo dell'esordio. A volte, invece, l'esordio può essere fortemente *sintomatico* (cefalea, nausea, vomito, alterazioni visive) con valori di pressione sistolica e diastolica molto elevati (diastolica >120 mmHg). Esistono dei *segni e sintomi clinici* ("maggiori") che devono far sospettare la presenza di un danno renale secondario a una ostruzione di un'arteria renale:

- asimmetrica riduzione delle dimensioni renali;
- comparsa improvvisa dell'ipertensione arteriosa in un'età >50-55 aa;
- retinopatia di grado 3° o 4° all'esame del fundus dell'occhio;
- soffio addominale sisto-diastolico;
- aumento della creatinina dopo test di stimolazione con ACE-inibitori o sotto trattamento antiipertensivo con ACE-inibitori.

Altri fattori che possono indirizzare verso un quadro di nefropatia ischemica sono l'età superiore ai 60 anni, un'anamnesi positiva per forte consumo di sigarette, episodi di edema polmonare ricorrente senza evidenti anomalie o disfunzioni cardiache, una ipertensione refrattaria alla terapia medica, la presenza di lesioni vascolari aterosclerotiche polidistrettuali.

DATI DI LABORATORIO

In molti casi si riscontra un'elevata attività reninica plasmatica (*plasma renin activity*, PRA).

La PRA può comunque risultare normale o bassa nel sangue periferico poiché, anche se il rene ischemico produce più renina, la produzione di renina del rene controlaterale può essere soppressa. Si deve ricordare che la liberazione di renina viene inibita da molti farmaci antipertensivi (clonidina, β -bloccanti ecc.) e dagli antinfiammatori non steroidei, mentre viene stimolata da diuretici e vasodilatatori. Pertanto, i livelli di PRA dovrebbero essere dosati dopo la sospensione, per almeno due settimane, di questi farmaci. Il coinvolgimento renale è messo in evidenza da iperazotemia, aumento della creatininemia e ipopotassiemia. Il peggioramento degli indici di funzionalità renale è legato al danno indotto dalla stenosi dell'arteria renale sul rene omolaterale per riduzione del flusso plasmatico e per l'attivazione dei meccanismi biologici sopra menzionati (vedi eziopatogenesi) e su quello controlaterale per le alterazioni vasali e parenchimali indotte dagli elevati valori pressori. L'ipopotassiemia è dovuta da un lato all'iperaldosteronismo secondario, responsabile della ritenzione sodica e dell'aumentata escrezione di potassio, e dall'altro a un possibile danno tubulare. Si possono anche riscontrare proteinuria e alcalosi metabolica.

DIAGNOSI

La stenosi dell'arteria renale va sospettata nel momento in cui compare ipertensione arteriosa nei soggetti con età superiore a 50 anni, precedentemente normotesi, o in giovani al di sotto dei 30 anni, con anamnesi familiare negativa per ipertensione, in presenza di un soffio vascolare addominale sistolico e diastolico, proteinuria e segni di ipopotassiemia e alcalosi metabolica.

Attualmente l'*angiografia* continua a essere considerata il gold standard per la diagnosi di stenosi dell'arteria renale, tuttavia presenta alcune limitazioni: il maggior inconveniente è rappresentato dall'*invasività del metodo* con il potenziale rischio di complicanze riguardo il sito di accesso, come la formazione di ematomi o sviluppo di infezione, e la tardiva insorgenza di *nefropatia da mezzo di contrasto*.

Inoltre, l'accuratezza di questo metodo rimane opinabile. È stato preso in considerazione il fatto che gran parte delle stenosi riconosciute sono collocate all'origine del vaso senza, quindi, avere vicino un tratto di vaso sano come riferimento per stimare esattamente il grado e l'entità della stenosi. L'uso come riferimento del

tratto arterioso collocato distalmente alla stenosi spesso porta a una sovrastima della stenosi causata dallo slargamento poststenotico del vaso. Utile, inoltre, l'impiego dell'arteriografia nel sospetto di una displasia fibromuscolare, specie in donne di età compresa tra i 15 e 50 anni. L'angiografia è indispensabile quando è in programma un intervento di rivascularizzazione renale, sia chirurgico che mediante angioplastica.

L'arteriografia intra-arteriosa con sottrazione digitale rappresenta lo standard attuale di riferimento, in quanto non richiede analgesia e può essere eseguita ambulatorialmente.

L'**ecocolor-Doppler ultrasonografico** fornisce informazioni funzionali e anatomiche sulle arterie renali (indagine di 1° livello). È la metodica più facilmente applicabile per differenziare realmente tra stenosi emodinamicamente significative e quelle che non lo sono, utilizzando per questo la differenza dell'indice di resistenza (IR).

Esiste un'alta correlazione specifica tra la differenza di $IR > 0,05$ e una stenosi unilaterale stimata angiograficamente di circa il 70%, mentre nel caso di una stenosi bilaterale, la differenza di IR non è predittiva di localizzazione di sede della stenosi; in tal caso una velocità di accelerazione $> 0,07$ è il criterio Doppler migliore per identificare una stenosi angiograficamente confermata almeno nel 70% dei casi. Altri parametri Doppler, come la velocità del flusso aortico $> 3,5$, sono usati in molti studi per identificare le lesioni e sono correlate a circa il 50-60% delle stenosi diagnosticate angiograficamente ma non sono specifiche per stenosi emodinamicamente significative e individuano stenosi già preesistenti di medio grado (Fig. 10.4, DVD).

L'ecocolor-Doppler dovrebbe essere preferito come metodo diagnostico e di follow-up di prima linea, poiché offre anche il vantaggio della non invasività, mobilità, basso costo e semplicità nel rilevare le stenosi emodinamicamente significative. L'**urografia minutata** evidenzierà una riduzione delle dimensioni del rene affetto rispetto al controlaterale e una ritardata opacizzazione dell'organo con un aumento del mezzo di contrasto nelle lastre tardive.

L'**angio TAC spirale** (Fig. 10.5, DVD) e la **risonanza magnetica nucleare** (RMN) (Fig. 10.6, DVD) stanno assumendo il ruolo di indagini di 1° livello nella diagnostica delle stenosi dell'arteria renale. La RMN ha scarsa utilità nella diagnostica della displasia fibromuscolare, ma, al contrario dell'angio-TAC spirale, può essere utilizzata anche in presenza di insufficienza renale.

Infine, nel sospetto di una malattia nefrovascolare, è possibile eseguire una valutazione funzionale renale, effettuando il dosaggio della renina prelevata direttamente dalle vene renali o eseguendo una **scintigrafia** renale con I^{125} iothalamate (o DTPA) o una scintigrafia dinamica con captopril (esami scarsamente significativi in presenza di insufficienza renale).

L'**arteriografia a sottrazione digitale** e quella bilaterale delle arterie renali, che evidenziano la stenosi (Fig. 10.7, DVD), nonché le ripetute determinazioni dell'attività reninica nelle due vene renali consentono di porre una diagnosi definitiva.

COMPLICANZE

Le complicanze sono legate alle procedure diagnostiche (vedi sopra) e terapeutiche (vedi seguito). L'ipertensione può persistere dopo le procedure interventistiche e le complicanze chirurgiche sono più comuni. La mortalità chirurgica è maggiore nei pazienti giovani con displasia fibrosa dell'arteria renale.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

Senza terapia, la prognosi è simile a quella dell'ipertensione primaria. È stato osservato che le lesioni di natura aterosclerotica rispondono meno bene alla chirurgia e all'angioplastica, rispetto alle forme di displasia fibrosa, probabilmente perché i pazienti affetti da aterosclerosi sono più anziani e presentano lesioni vascolari più estese sia all'interno del rene sia in tutto il sistema vascolare.

TERAPIA

È importante modificare i fattori di rischio che predispongono all'insorgenza delle stenosi dell'arteria renale. In particolare, sarà utile prescrivere una dieta ipocolesterolemizzante, anche se non ci sono dati controllati sull'impatto della dieta sulla stenosi dell'arteria renale. Utile praticare dell'attività fisica.

Sono indicati i farmaci che riducono il rischio cardiovascolare, quali i farmaci antiaggreganti, per ridurre il rischio dell'insorgenza di infarto e di ictus, i farmaci antipertensivi (a eccezione degli ACE-inibitori e sartanici nei pazienti con stenosi bilaterale non trattata), farmaci ipocolesterolemizzanti come le statine. La terapia medica si avvale dell'uso degli ACE-inibitori e dei sartanici: essa può agevolmente controllare lo stato ipertensivo (specie nei soggetti anziani non trattabili chirurgicamente), ma non ha effetti sulla stenosi. Utili i calcioantagonisti, in particolare se è presente una marcata riduzione del filtrato glomerulare.

Per la risoluzione della stenosi è consigliabile il **trattamento chirurgico**, mediante **angioplastica percutanea transluminale** (trattamento di scelta) con o senza posizionamento di stent. Attualmente non sono disponibili studi randomizzati di confronto fra angioplastica con stenting e terapia medica ottimale. Il trattamento chirurgico deve essere effettuato precocemente, non oltre 6 mesi dalla comparsa della stenosi e dell'ipertensione arteriosa; ciò migliora la perfusione ematica nel rene colpito e la funzione renale nei casi in cui era già compromessa.

L'intervento consiste nell'introduzione di un catetere con palloncino fino alla sede della stenosi. Il palloncino gonfiato *in loco* è in grado di ridurre le stenosi sia ateromasiche sia displasiche. Questo intervento ha il vantaggio di poter essere effettuato durante la seduta arteriografica, consentendo in un unico tempo di diagnosticare la malattia e di praticare la terapia. Tuttavia, la percentuale di successo a lungo termine del trattamento della lesione varia dal 50 al 60%. I limiti sono rappresentati dalla presenza di dissezioni della parete, rimbalzo elastico e rigidità delle lesioni. Inoltre, è stato riportata la comparsa di un'alta velocità di resistenza, superiore al 47%, nel lungo termine. La procedura è gravata da una considerevole morbidità e mortalità peri- e postoperatoria. La maggior parte degli effetti secondari è collegata al sito di intervento: ematoma con o senza la formazione di falsi aneurismi e infezioni. In questo caso la necessità di intervento di riparo è rara. Altra complicanza di tipo locale, associata all'intervento sull'arteria renale, è rappresentata dalla dissezione o perforazione, con o senza ematoma, della capsula renale. Con l'introduzione di sonde più flessibili questo tipo di complicanza è rara. Tra le complicanze a lungo termine sono da annoverare il deterioramento della funzione renale, a causa di emboli e mezzi di contrasto. Tuttavia, la comparsa della nefropatia da mezzo di contrasto è oggi limitata dall'impiego di mezzi di contrasto meno nefrotossici, come lo iodixanolo, e opportuna idratazione pre- e postintervento.

Le indicazioni alla rivascularizzazione sono sia le stenosi bilaterali che le monolaterali, il rapido peggioramento della funzione renale in corso di stenosi dell'arteria renale e gli accessi ricorrenti di edema polmonare ricorrente.

Più recentemente l'attenzione è stata focalizzata su probabili nuove indicazioni per la rivascularizzazione della stenosi dell'arteria renale. È stata, infatti, riportata una associazione significativa tra stenosi dell'arteria renale su base aterosclerotica e ipertrofia del ventricolo sinistro. È stato dimostrato che l'angioplastica, supportata da stent, porta a una regressione dell'ipertrofia del ventricolo sinistro, anche se l'impatto di questo dato sulla sopravvivenza del paziente non è stato ancora definito.

Nel caso in cui l'angioplastica non migliori il quadro clinico, si ricorre all'intervento chirurgico di rivascularizzazione renale mediante bypass aortorenale, con l'uso di vena safena o ipogastrica.

IPERTENSIONE NEFROVASCOLARE

Definizione

Ipertensione sistodiastolica, secondaria a stenosi mono- o bilaterale dell'arteria renale o dei suoi rami principali, associata a progressiva compromissione della funzione renale (malattia nefrovascolare).

Eziologia

55% aterosclerosi (maschi di età inferiore a 45 anni), 40% displasia fibromuscolare (donne di età inferiore a 40 anni), 5% altro (stenosi congenita dell'arteria renale, trombosi ecc.).

Patogenesi

Riduzione del lume arterioso renale superiore al 70% → riduzione del FPR → iperattività del sistema RAA → ipertensione arteriosa → danno vascolare generalizzato → ipertensione arteriosa renino-indipendente.

Sintomatologia

Simile all'ipertensione arteriosa essenziale.

Elementi differenziali: assenza di familiarità, insorgenza improvvisa, età relativamente giovane, soffio addominale (paraombelicale) nel 70% dei casi.

Esami di laboratorio

Aumento dell'attività reninica plasmatica (PRA), iperazotemia, ipercreatininemia, ipopotassiemia, proteinuria e alcalosi metabolica.

Diagnosi

Strumentale:

- Ecocolor-Doppler delle arterie renali.
- Nefroscintigramma.
- Arteriografia renale selettiva.
- Angiografia renale digitalizzata.
- Risonanza magnetica nucleare (RMN).
- Angio-TAC spirale.
- Urografia minuitata.
- Valutazione della reninemia (separatamente nelle due vene renali).

Prognosi

Buona se la stenosi viene rimossa rapidamente.

Terapia

ACE-inibitori.

Chirurgica (angioplastica transluminale percutanea).

NEFROPATIE VASCOLARI ISCHEMICHE

Infarto renale

DEFINIZIONE

Per infarto renale si intende la *necrosi su base ischemica o emorragica del parenchima renale*, causata nel primo caso dall'ostruzione, in genere completa, dell'arteria renale o di un suo ramo principale e nel secondo caso, più raro, dal rapido instaurarsi di una trombosi della vena renale.

EZIOPATOGENESI

Numerose situazioni, emboliche o trombotiche, possono causare l'occlusione acuta o cronica dell'arteria renale o dei suoi rami.

Le **embolie**, in genere, fanno seguito a **malattie cardiache** (fibrillazione atriale, complicanze infartuali, endocarditi, difetti settali con emboli paradossi) o **stati di ipercoagulabilità** (gravidanza, uso di contraccettivi orali, leucemie, allettamento).

Le **trombosi** invece fanno seguito a **traumi** diretti o indiretti sull'arteria renale, **arteriti**, **neoplasie**, **manovre strumentali** e, meno frequentemente, possono essere la conseguenza di dilatazioni aneurismatiche aortiche o renali.

Infine, **malattie vascolari sistemiche**, come la sindrome di Takayasu, la tromboangiite obliterante e la lue, possono complicarsi con una trombosi renale. I pazienti che presentano **anticorpi antifosfolipidi** circolanti vanno considerati a rischio per lo sviluppo di trombosi dell'arteria renale.

Fra le cause che possono, invece, portare alla trombosi della vena renale sono da ricordare l'**amiloidosi**, specie in corso di disidratazione, e le **metastasi tumorali**.

SINTOMATOLOGIA

Le manifestazioni cliniche sono estremamente variabili e spesso misconosciute. Infatti, solo l'1% dei piccoli infarti renali riscontrati all'autopsia risulta già diagnosticato in vita.

La sintomatologia varia in relazione all'estensione dell'infarto. Occlusioni bilaterali complete, traumatiche o aterosclerotiche avanzate, comportano l'insorgenza di **febbre**, **intenso dolore addominale**, **nausea e vomito**, **leucocitosi**, **ematuria** e **insufficienza renale acuta**.

DATI DI LABORATORIO

Gli indici di laboratorio spesso non mostrano alterazioni della funzione renale, in quanto occlusioni unilaterali o incomplete permettono comunque l'iperfiltrazione compensatoria da parte dei nefroni residui funzionanti. Il monitoraggio degli enzimi sierici risulta molto più utile, poiché zone infartuate di media estensione rilasciano in circolo quantità dosabili di glutammico-ossalacetico-transaminasi (GOT), lattato-deidrogenasi (LDH) e fosfatasi alcalina. Ovviamente nei casi più gravi è necessaria una diagnosi di certezza in tempi brevi.

Pielografia e angiografia, ma soprattutto **angiografia digitalizzata** e **tomografia computerizzata**, permettono di individuare con certezza la sede, l'entità e, spesso, la causa dell'eventuale occlusione.

DIAGNOSI

Data tale variabilità, la diagnosi è soprattutto di sospetto nei casi in cui sintomi di interessamento renale e reperti laboratoristici si associano a una delle possibili cause.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

Varia in rapporto all'entità dell'ostruzione. **Il pieno recupero della funzione renale dipende dal numero dei nefroni residui**. Paradossalmente il recupero è meno facile nei giovani, probabilmente in relazione alla preesistenza di ampi circoli collaterali in individui affetti da grave aterosclerosi. La sequela più comune è rappresentata dall'ipertensione, presumibilmente secondaria a iperproduzione di renina da parte dei nefroni ischemici.

TERAPIA

Negli **individui giovani** con occlusione acuta traumatica o emboli bilaterali, è spesso necessaria la ricanalizzazione chirurgica. Quando effettuata entro 12 ore dall'evento, il recupero della funzione renale è buono. Nei pazienti più anziani con lesioni arterosclerotiche avanzate o nelle occlusioni unilaterali il trattamento con anticoagulanti sistemici o quello locale con streptochinasi o urochinasina può essere preferito. Un nuovo approccio, la cui efficacia è ancora da valutare, è rappresentato dalla rimozione, soprattutto di emboli, mediante cateterismo percutaneo transluminale. L'ipertensione, quale sequela tardiva, essendo dovuta ad attivazione del sistema RAA, in genere risponde bene agli ACE-inibitori. Raramente, in caso di ipertensione severa e incontrollabile, è necessaria l'asportazione del rene danneggiato.

INFARTO RENALE

Definizione

Necrosi su base ischemica o emorragica del parenchima renale.

Eziopatogenesi

Trombosi dell'arteria renale.
Ostruzione arteriosa da parte di emboli.

Sintomatologia

Improvviso dolore lombare; nausea e vomito; febbre; macroematuria; ipertensione arteriosa.

Esami di laboratorio e strumentali

Laboratorio:

- Leucocitosi, aumento della LDH.

Strumentali:

- Pielografia (mancata visualizzazione dell'area di parenchima renale interessata dall'ischemia).
- Eco-Doppler.
- Arteriografia.
- Angiografia digitalizzata (ostruzione del lume arterioso).
- Tomografia computerizzata.

Diagnosi

Sintomi clinici e reperti laboratoristici.

Prognosi

In rapporto al numero dei nefroni residui.

Terapia

Embolectomia. Anticoagulanti. Rimozione chirurgica del trombo o dell'embolo.

Malattia ateroembolica delle arterie renali

DEFINIZIONE

Nefropatia determinata da microembolizzazione diffusa del microcircolo renale da parte di cristalli di colesterolo, staccatisi da placche ateromatose dell'aorta, che determinano microinfarti renali.

EZIOPATOGENESI

La malattia ateroembolica del rene differisce dal punto di vista patogenetico e clinico dai tromboembolismi delle arterie renali maggiori. Essa consegue a **ricorrenti e multiple microembolizzazioni dei piccoli vasi** del rene (arteriole arciformi o interlobulari). Di solito si tratta di microemboli costituiti da **cristalli di colesterolo** staccatisi da grosse placche ateromatose dei vasi maggiori. I microemboli occludono i piccoli vasi provocando una reazione da corpo estraneo con infiltrazione eosinofila. L'ischemia che ne consegue provoca microinfarti e atrofia focale. Generalmente si manifesta in **soggetti anziani**, aterosclerotici, spesso a seguito di angiografie o manovre chirurgiche sui grossi vasi. Comunque il distacco di microemboli può avvenire spontaneamente e improvvisamente.

SINTOMATOLOGIA

Il quadro clinico è caratterizzato da **insufficienza renale acuta** se il fenomeno ateroembolico è massivo o da **insufficienza renale progressiva** con declino della funzione renale in un periodo di settimane o mesi. Spesso si associa un'**ipertensione arteriosa ingravescente**. Naturalmente i microemboli colpiscono anche altri organi, per cui la sintomatologia renale si accompagna usualmente a **segni di ischemia retinica e cardiaca**, nonché a segni focali di interessamento del **sistema nervoso centrale**. La malattia è spesso misconosciuta poiché il quadro clinico è dominato dai segni di interessamento multisistemico.

DATI DI LABORATORIO

Si riscontrano un progressivo *aumento degli indici di ritenzione azotata* (azotemia e creatinemia) e la comparsa di *proteinuria* e *microematuria*. Altri reperti di laboratorio patologici assumono carattere transitorio: è possibile il riscontro di leucocitosi con eosinofilia, di eosinofili nel sedimento urinario, di ipocomplementemia e di elevata velocità di eritrosedimentazione (VES).

DIAGNOSI

Il *progressivo deterioramento della funzione renale* in soggetti anziani vasculopatici, soprattutto se conseguente a interventi chirurgici sull'aorta o ad angiografia, deve fare sospettare questa patologia. Il riscontro di un interessamento multiorganico deve suggerire di completare lo screening diagnostico con una biopsia renale. Nei comuni preparati istologici si ha una dissoluzione dei cristalli di colesterolo con permanenza di *lesioni fissurizzate* nel materiale che ostruisce le arteriole renali. È possibile mettere in evidenza i cristalli di colesterolo con preparati congelati.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

L'uremia cronica terminale si raggiunge entro pochi mesi, mentre la prognosi *quoad vitam* è variabile in relazione all'interessamento multisistemico della malattia.

TERAPIA

Attualmente non si conosce alcun trattamento farmacologico efficace. Gli anticoagulanti, pur prevenendo la formazione di una placca ateromasica stabile, possono favorire la liberazione di microemboli di colesterolo e peggiorare la prognosi. Pertanto, possono risultare utili farmaci antiipertensivi e ipolipemizzanti che permettano di ottenere un efficace controllo dei valori pressori e del profilo lipoproteico.

MALATTIA ATEROEMBOLICA DEL RENE**Definizione**

Microembolizzazione diffusa del microcircolo renale secondaria a malattia aterosclerotica generalizzata (pazienti di età superiore a 60 anni).

Eziopatogenesi

Occlusione delle arteriole renali (arciformi o interlobulari) da parte di materiale ateromatoso, contenente cristalli di colesterolo.

Quadro clinico

Insufficienza renale acuta se il fenomeno ateroembolico è massivo.

Più spesso insufficienza renale progressiva o terminale entro pochi mesi.

Spesso associata ipertensione arteriosa.

Segni di interessamento multisistemico.

Esami di laboratorio

Aumento di azotemia e creatinemia, microematuria, proteinuria, leucocitosi, eosinofilia, eosinofili nel sedimento urinario, VES elevata.

Diagnosi

La biopsia renale evidenzia cristalli di colesterolo nel microcircolo renale.

Terapia

Non esiste alcuna terapia in grado di prevenire o correggere le alterazioni renali causate dalla malattia ateroembolica. Può risultare utile l'impiego di farmaci antiipertensivi e ipolipemizzanti.

Trombosi della vena renale

DEFINIZIONE

Per trombosi della vena renale si intende l'arresto acuto o cronico, mono- o bilaterale, del flusso ematico nella vena renale, causato da alterazioni anatomo-patologiche vascolari e/o da discoagulopatia.

EZIOPATOGENESI

Numerose situazioni possono essere responsabili di trombosi a livello di una o ambedue le vene renali. In primo luogo sono da considerare le condizioni in cui, in qualche modo, il flusso ematico è rallentato, con concomitante danno intimale e conseguente formazione del trombo. I **traumi** con danno intimale e le **compressioni estrinseche** da parte di masse tumorali, soprattutto linfomi retroperitoneali, o di grossi aneurismi aortici, rientrano in tale gruppo. Carcinomi renali o loro metastasi possono invadere direttamente la vena renale fino a ostruirla. Molto spesso la trombosi si osserva in situazioni definite di **ipercoagulabilità**. La gravidanza, così come l'uso di contraccettivi orali, possono indurre tale stato e, in concomitanza con altri fattori, favorire l'instaurarsi di una trombosi. Le situazioni che causano emoconcentrazione comportano parimenti tale stato di ipercoagulabilità. Estremamente interessante è la constatazione che dal 5 al 60% dei pazienti con **sindrome nefrosica**, soprattutto da glomerulonefrite membranosa, sviluppa trombosi renale.

Tale associazione ha portato a ritenere che la trombosi della vena renale, mediante trasmissione retrograda al glomerulo dell'ipertensione venosa e conseguente danno della matassa glomerulare, potesse essere responsabile della proteinuria. In realtà è stato dimostrato che la trombosi renale può esacerbare una preesistente proteinuria, ma non essere la causa della sindrome nefrosica. Viceversa, è verosimile che l'alta frequenza di trombosi venosa in soggetti nefrosici sia dovuta alla cospicua perdita proteica, con conseguente sbilanciamento dei sistemi coagulativo e fibrinolitico. In particolare, la perdita acuta di antitrombina III sarebbe responsabile di uno stato ipercoagulativo locale transitorio, ma sufficiente a provocare trombosi.

SINTOMATOLOGIA

Le manifestazioni cliniche dipendono dall'entità e dalla rapidità dell'instaurarsi dell'occlusione. Nei casi più acuti, violento **dolore lombare**, **febbre**, **vomito** ed **ematuria** si accompagnano a un'**improvvisa riduzione della funzione renale** con **proteinuria**. Quando la trombosi è graduale i sintomi sono più sfumati.

Talora solo piccole embolie polmonari ricorrenti o una graduale riduzione della funzione renale con esacerbazione di una preesistente proteinuria, in soggetti in condizioni di rischio, sono segno di una progressiva trombosi.

DATI DI LABORATORIO

Oltre agli indici di funzione renale, che sono ovviamente aumentati, è possibile riscontrare proteinuria, ridotti livelli di antitrombina III e, in alcuni casi, uno stato di ipercoagulabilità per deficit di proteina S o presenza di anticorpi antifosfolipidi.

DIAGNOSI

Utile per la diagnosi può risultare l'ecocolor-Doppler, ma la diagnosi di certezza richiede la visualizzazione del difetto di riempimento mediante angiografia venosa renale.

DECORSO CLINICO E PROGNOSI

La prognosi è piuttosto grave, soprattutto in rapporto alle complicanze emboliche polmonari.

TERAPIA

Il trattamento d'elezione consiste nell'**uso di anticoagulanti** allo scopo di prevenire l'embolia polmonare. Solo in alcuni casi è possibile un trattamento fibrinolitico con streptochinasi o chirurgico mediante trombectomia.

TROMBOSI DELLA VENA RENALE

Definizione

Arresto acuto o cronico, mono- o bilaterale, del flusso ematico nella vena renale causato da alterazioni anatomico-patologiche vascolari e/o da discoagulopatia.

Eziopatogenesi

Rallentamento del flusso ematico.

Lesione intimale (traumi, infiammazioni, lesioni infiltranti).

Ipercoagulabilità plasmatica (disidratazione, uso di contraccettivi orali, sindrome nefrosica).

Quadro clinico

Trombosi acuta: violento dolore lombare; macroematuria; shock.

IR rapidamente progressiva.

Trombosi cronica: sindrome nefrosica.

Esami di laboratorio

Aumento di creatininemia e azotemia, proteinuria e in alcuni casi deficit di antitrombina III e proteina S.

Diagnosi

Ecocolor-Doppler e angiografia venosa renale (ostruzione della vena renale).

Terapia

Anticoagulanti; fibrinolitici (urochinas, streptochinas).

Trombectomia chirurgica.

NEFROPATIE VASCOLARI ASSOCIATE A DISCOAGULOPATIA

Con il termine *microangiopatia trombotica* si è soliti indicare la *sindrome emolitico-uremica* (SEU) e la *porpora trombotica trombocitopenica*, che sono entrambe caratterizzate dalla presenza di microtrombi (costituiti da piastrine e fibrina) nelle arteriole e nei capillari, associata ad anemia emolitica, trombocitopenia, microangiopatia, compromissione renale, ipertensione arteriosa e segni di compromissione neurologica.

Queste due patologie condividono le stesse lesioni morfologiche e all'incirca gli stessi meccanismi patogenetici, ma differiscono sul piano clinico-epidemiologico; infatti, mentre la *sindrome emolitico-uremica* (SEU) causa una grave compromissione renale ed è più frequente nei primi anni di vita, la *porpora trombotica trombocitopenica* è più frequente nelle giovani donne e l'interessamento neurologico che essa provoca è di gran lunga superiore a quello renale. In considerazione di ciò, in questo capitolo sarà descritta solo la sindrome emolitico-uremica, essendo la porpora trombotica trombocitopenica di pertinenza dell'ematologia.

Sindrome emolitico-uremica (SEU)

DEFINIZIONE

Si tratta di una sindrome, abbastanza rara, caratterizzata da *insufficienza renale acuta* di varia entità, *anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenica*.

EPIDEMIOLOGIA

Tutte le età possono essere colpite, anche se la frequenza è maggiore nei bambini di età compresa fra i 3 e i 10 anni. Infatti, ***ogni anno nel mondo circa 2/100 000 bambini vengono colpiti da questa affezione***. Nei paesi occidentali in circa il 2-4% dei casi la malattia evolve verso l'insufficienza renale cronica terminale. La sua frequenza è più alta durante la stagione estiva, in concomitanza con infezioni delle vie aeree superiori o gastrointestinali. ***Negli adulti l'incidenza della SEU è notevolmente più bassa*** (1 caso su 100 000 persone), ***ma la malattia ha un decorso molto più sfavorevole***, evolvendo in uremia cronica terminale nel 50% dei casi.

EZIOPATOGENESI

In molti casi è sconosciuta. Si distinguono forme ***tipiche*** di sindrome emolitico-uremica (circa 90%), generalmente associate a infezioni gastrointestinali. Numerosi batteri, rickettsie e virus sono stati chiamati in causa come agenti eziologici. La contaminazione è stata descritta in feci, urine e saliva di animali; acqua, latte e carni; frutta, vegetali, succhi di frutta non pastorizzati. In particolare, sono stati ritenuti responsabili alcuni ceppi di *E. coli* (ceppo 0157:H7) o di *S. dysenteriae* in grado di localizzarsi a livello intestinale (dove provocano un quadro di colite emorragica) e di produrre ***particolari esotossine*** (verotossine) in grado di danneggiare le cellule endoteliali direttamente o mediante l'attivazione di neutrofili indotta dal rilascio di interleuchina-8 (IL-8) da parte dei monociti. Le tossine in circolo (*Shiga toxin*, STX-1 o STX-2) sarebbero in grado, a loro volta, di indurre la produzione monocitaria di IL-1 β e TNF- α , che agirebbero sulle cellule endoteliali sia inducendo un aumento dell'espressione dei recettori specifici per l'esotossina, sia in senso procoagulante.

Si distinguono poi le forme ***atipiche*** di sindrome emolitico-uremica (circa 10%) dove non sono presenti segni e sintomi di infezioni gastrointestinali. Queste forme possono essere sporadiche o familiari da deficit di fattori che regolano l'attivazione della via alternativa del sistema del complemento. I fattori coinvolti sono il fattore H, il fattore I, il *membrane cofactor protein* (MCP, CD46), il fattore C3 e il fattore B. Sono state anche descritte forme acquisite da anticorpi anti fattore H.

Negli adulti la sindrome emolitico-uremica raramente (5% dei casi) si associa a infezioni, mentre più frequentemente si presenta in associazione con complicanze della gravidanza (preeclampsia, sindrome HELLP) o del *postpartum* o in seguito all'impiego di contraccettivi orali, all'assunzione di ciclosporina, tacrolimus e farmaci citostatici (per es., mitomicina C), alla presenza in circolo di antigeni tumorali o a malattie vascolari sistemiche (per es., lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica e sindrome da anticorpi antifosfolipidi). Sono stati recentemente segnalati casi di sindrome emolitico-uremica in pazienti con AIDS e come complicanza tardiva del trapianto di midollo osseo.

Questa patologia è associata alla formazione di trombi composti soprattutto da piastrine. Sono state avanzate tre ipotesi che spiegherebbero il meccanismo che porta alla formazione dei trombi:

1. presenza nel siero di un fattore (una proteasi definita "calpaina") aggregante le piastrine: questo fattore agirebbe alterando il fattore di von Willebrand e scindendolo in frammenti a basso peso molecolare in grado di promuovere l'aggregazione piastrinica. In altri casi è stato evidenziato un aumento dei livelli sierici dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1);
2. mancanza di un fattore inibente l'aggregazione piastrinica: è stato osservato il deficit di un'immunoglobulina (IgG) che, in condizioni normali, si legherebbe a un fattore aggregante le piastrine (come la calpaina) e lo inattiverebbe, prevenendo la formazione di frammenti protrombotici di von Willebrand;
3. danno endoteliale: l'aggregazione piastrinica sarebbe secondaria a un danno endoteliale determinato da farmaci come mitomicina e ciclosporina o indirettamente da neutrofili attivati.

In definitiva, a scatenare questo processo di aggregazione piastrinica intravascolare potrebbero intervenire *meccanismi immunologici (immunocomplessi)*, *tossici diretti (agenti virali, tossine)* o, più semplicemente, uno *sbilanciamento dei meccanismi di regolazione della coagulazione*.

Secondo altri il ruolo scatenante sarebbe svolto dalle *lesioni dell'endotelio vascolare* causate da immunocomplessi circolanti formati in seguito all'esposizione ad agenti virali o batterici; queste, infatti, provocherebbero mediante l'attivazione del sistema della coagulazione l'aggregazione piastrinica e la formazione dei microtrombi. Tutto ciò potrebbe essere aggravato sia dalla presenza di una sostanza che promuove la formazione di trombi piastrinici, sia dal deficit di un inibitore dell'aggregazione piastrinica. Comunque, le due ipotesi patogenetiche non si escludono a vicenda; esse potrebbero coesistere e spiegare la formazione dei microtrombi piastrinici a livello del letto vascolare renale.

ANATOMIA PATOLOGICA

Le lesioni istologiche alla base dei sintomi clinici della malattia sono rappresentate dall'*iperplasia intimale delle arteriole e dai microtrombi fibrino-piastrinici che occludono i capillari glomerulari, le arteriole afferenti e le arterie intralobulari* (Fig. 10.8). Questi microtrombi determinano ischemia a livello del parenchima renale con conseguente necrosi e danno funzionale. Materiale contenente fibrina e residui cellulari si rinviene a livello subendoteliale, per cui è possibile osservare al microscopio ispessimenti segmentari delle membrane basali. Inoltre, nelle fasi avanzate del processo si osservano edema e proliferazione mesangiale con sclerosi segmentaria o globale del glomerulo. Alcuni Autori, sulla base di queste osservazioni, hanno ipotizzato che la sindrome emolitico-uremica rappresenti una forma di coagulazione intravascolare localizzata simile alla coagulopatia intravascolare disseminata (CID).

SINTOMATOLOGIA

A distanza di alcuni giorni da episodi infettivi a carico delle vie aeree superiori o a carico dell'apparato gastrointestinale, compaiono *pallore, astenia e manifestazioni emorragiche cutanee* polidistrettuali di tipo purpurico; a volte sono anche presenti *febbre, dolori addominali, sintomi neurologici a focolaio, ipertensione arteriosa, epatosplenomegalia e ittero da emolisi*. Accanto a questo quadro, che può essere più o meno sfumato, spicca l'*oligoanuria*, segno dell'interessamento renale.

ESAMI DI LABORATORIO

I comuni esami ematochimici evidenziano un'*anemia* con eritrociti frammentati (*schistociti*), test di Coombs negativo e un aumento dei reticolociti, una grave *trombocitopenia*, un *aumento della bilirubina indiretta e delle LDH* e una *riduzione dell'aptoglobina plasmatica*. A questi segni si possono associare una riduzione della fibrinogenemia e di alcuni fattori della coagulazione (fattori V e VIII) e un aumento dei prodotti di degradazione della fibrina che, generalmente, si accompagnano solo a segni modesti di coagulazione intravascolare disseminata.



Figura 10.8 Microangiopatia trombotica: trombosi dell'arteriola afferente (freccia) e dei capillari glomerulari (PASM, 65 x).

Per quanto riguarda la funzione renale, sono presenti *creatininemia elevata* e *iperazotemia* conseguenti all'insufficienza renale acuta rapidamente progressiva che si viene a instaurare.

DIAGNOSI

La diagnosi di sindrome emolitico-uremica deve essere sospettata quando un paziente si presenta con i sintomi clinici e i reperti di laboratorio descritti sopra. La *biopsia renale* può risultare utile in alcuni casi in cui la diagnosi è incerta e la trombocitopenia è limitata.

Anemia emolitica microangiopatica e insufficienza renale acuta si osservano anche in corso di vascolite sistemica, ipertensione maligna e coagulazione intravascolare disseminata (CID). Problemi di diagnosi differenziale possono sorgere soprattutto con la CID. Questa patologia, però, si associa a un'attivazione intravascolare della cascata della coagulazione, con un consumo di tutti i componenti della cascata stessa. Si hanno, infatti, trombocitopenia, bassi livelli di fibrinogeno, fattore V e VIII, oltre a un allungamento del tempo di protrombina (PT) e del tempo di tromboplastina parziale (PTT). Invece, in corso di sindrome emolitico-uremica si osserva un consumo isolato di piastrine, i livelli sierici dei fattori della coagulazione sono solo modificamente alterati e sia il PT sia il PTT risultano solo lievemente allungati o normali.

Nel sospetto di forme atipiche si deve procedere con il *dosaggio sierico dei fattori del complemento* C3, C4, fattore B, fattore H, fattore I, e con la valutazione dell'MCP su linfomonociti circolanti mediante citofluorimetria. È anche utile l'*esecuzione di test funzionali per il fattore H e la ricerca di autoanticorpi*.

PROGNOSI

Vanno considerati *indici prognostici sfavorevoli l'oligoanuria prolungata*, la presenza di grave *ipertensione arteriosa* e le gravi *manifestazioni extrarenali*. Comunque oggi, grazie al migliore controllo farmacologico del paziente durante la fase di insufficienza renale acuta, la mortalità si è ridotta rispetto al passato dal 50-70% al 5-10%.

TERAPIA

La terapia si avvale dell'uso di farmaci ad azione antitrombotica associati a *infusione di plasma fresco*, che tende a riportare in equilibrio il sistema della coagulazione. Utile risulta la *plasmaferesi* (che può rimuovere dal plasma gli eventuali immunocomplessi circolanti) *associata all'emodialisi* in presenza di grave insufficienza renale. È importante il controllo dell'ipertensione arteriosa con farmaci quali gli ACE-inibitori. La plasmaferesi, per gli elevati costi e la non sicura efficacia, va riservata solo ai casi più gravi, quando ogni altro tentativo è risultato vano. Il trapianto combinato fegato-rene è stato sperimentato in alcuni pazienti con forme atipiche da deficit dei fattori del complemento con risultati contrastanti. Nei casi, invece, secondari all'uso di inibitori della calcineurina è necessaria la sospensione del farmaco.

SINDROME EMOLITICO-UREMICA

Definizione

Sindrome caratterizzata da insufficienza renale acuta, anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia.

Eziopatogenesi

Immunocomplessi circolanti, tossine → danno endoteliale → formazione di microtrombi piastrinici.

(segue)

(continua)

Fattori favorenti:

- deficit di un inibitore circolante dell'aggregazione piastrinica;
- presenza di un fattore circolante proaggregante piastrinico.

Reperti morfologici renali

Microtrombi di fibrina occludenti la matassa glomerulare.

Distacco dell'endotelio dalla membrana basale.

Sintomatologia

Spesso preceduta da infezioni delle vie aeree superiori o da infezioni gastrointestinali.

Successivamente: pallore; astenia; petecchie cutanee; IRA rapidamente progressiva; ipertensione arteriosa; epatosplenomegalia; dolori addominali; manifestazioni neurologiche (coinvolgimento del sistema nervoso centrale e periferico).

Esami di laboratorio

Anemia con presenza di "schistociti" in circolo; aumento delle LDH; riduzione dell'aptoglobina; trombocitopenia; iperbilirubinemia indiretta; riduzione di fibrinogeno, fattore V e fattore VIII della coagulazione; talora aumento dei prodotti di degradazione della fibrina; creatinina e azotemia elevate.

Prognosi

Migliore rispetto al passato (mortalità: 5-10%).

Terapia

Farmaci antitrombotici; plasma fresco; plasmaferesi; trapianto fegato-rene.

Necrosi corticale simmetrica

DEFINIZIONE

Si tratta di una *necrosi ischemica bilaterale degli strati più esterni della corticale renale*. Colpisce in genere le donne negli ultimi mesi della gravidanza o durante l'espletamento del parto eutocico. È dovuta a un'angiopatia acuta trombotica a carico delle arteriole che irrorano la corticale dei reni ed è caratterizzata clinicamente da oligoanuria prolungata e spesso irreversibile.

EZIOPATOGENESI

Le cause più frequenti vanno ricercate nelle patologie ostetriche quali il *distacco precoce di placenta* normalmente inserita, le *emorragie postpartum* o l'*aborto settico*. Spesso si verifica anche nella *CID*, nello *shock settico da Gram-negativi*, nella *pancreatite acuta*, nelle *ustioni estese* o nell'avvelenamento con sostanze che producono emolisi (come il *glicole etilenico*, un comune antigelo).

La patogenesi è ignota. Alcuni Autori hanno ipotizzato che un vasospasmo fugace a livello delle arteriole renali corticali, seguito da una fase di vasodilatazione protratta, sarebbe responsabile di una trasudazione di plasma al di fuori dei vasi, di un'emoconcentrazione localizzata ai reni e della *formazione di microtrombi* costituiti da coaguli di eritrociti, su cui si depositerebbe la fibrina: ciò causerebbe la necrosi ischemica del parenchima renale.

SINTOMATOLOGIA

Il quadro clinico si manifesta improvvisamente con un *dolore intenso alle logge renali* che si associa a *oligoanuria*, spesso accompagnata o preceduta da *macroematuria*. Si instaura così un tipico quadro di insufficienza renale acuta su base organica.

DATI DI LABORATORIO

Gli esami di laboratorio evidenziano un *aumento dell'azotemia e della creatininemia*; entro 2-4 giorni si ha anche un *aumento dei livelli sierici di GOT e LDH*. Si possono associare ipofibrinogenemia, ipopiastrinemia, allungamento del PTT e comparsa di FDP in circolo.

DIAGNOSI

Il quadro clinico di esordio e gli esami di laboratorio di esordio suggerisce la diagnosi. Ecograficamente si riscontrano reni aumentati di volume. Altamente diagnostica risulta l'*arteriografia renale*, che evidenzia un ritardato e incompleto riempimento delle arterie interlobari, un rigonfiamento delle arterie capsulari e una fase nefrografica assente o disomogenea. È utile la *tomografia computerizzata* (TC) nelle fasi iniziali della necrosi corticale bilaterale. La *biopsia renale* risulta, infine, altamente diagnostica. A distanza di due mesi possono essere rilevate, all'esame radiologico, calcificazioni corticali più o meno diffuse.

DECORO CLINICO E PROGNOSI

La prognosi è legata all'estensione della lesione necrotico-ischemica, al coinvolgimento anatomico-funzionale di altri organi e a eventuali complicanze infettive ed emorragiche. Nelle forme diffuse l'anuria è irreversibile e l'interessamento funzionale di altri organi determina l'evoluzione verso l'exitus. Nel 20-30% dei casi non si verifica il ripristino completo della diuresi e la sopravvivenza rimane legata alla terapia renale sostitutiva.

In altri casi, a distanza di giorni o settimane, si può osservare un ripristino della diuresi che comunque non esclude l'eventualità di un peggioramento del quadro clinico, specialmente in seguito a complicanze infettive.

TERAPIA

È sintomatica e sostitutiva, diretta alla prevenzione e/o alla correzione dello stato di insufficienza renale acuta.

NECROSI CORTICALE SIMMETRICA

Definizione

Necrosi ischemica bilaterale degli strati più esterni della corticale renale.

Eziologia

Distacco di placenta normalmente inserita.
Emorragie *postpartum*.
Aborto settico.
CID.
Shock settico.
Pancreatite acuta.
Ustioni estese.

Patogenesi

Vasospasmo → vasoparalisi → vasodilatazione → trasudazione di plasma → emoconcentrazione localizzata → formazione di aggregati eritrocitari e di fibrina → ostruzione del lume vascolare → necrosi ischemica.

Sintomatologia

Dolore improvviso e violento in sede lombare; stato di shock; macroematuria; oligoanuria; insufficienza renale rapidamente progressiva → uremia terminale.

(segue)

(continua)

Diagnosi

Aumento di azotemia, creatininemia, LDH, GOT.
Arteriografia renale; biopsia renale.

Prognosi

Correlata all'estensione del danno renale.

Terapia

Emodialisi periodica.
Trapianto renale.

GESTOSI O PREECLAMPSIA

L. Gesualdo, G.S. Netti, V. Montinaro, F.P. Schena

DEFINIZIONE

La **gestosi** è una sindrome clinica che può insorgere dopo la 20^a settimana di gravidanza ed è caratterizzata da **edema**, **proteinuria** e **ipertensione arteriosa**. L'edema non sempre è presente e, qualora si manifestasse isolatamente, non avrebbe alcun valore patologico. Questa sindrome prende anche il nome di **preeclampsia** secondo gli Autori anglosassoni e di **tossiemia gravidica** secondo gli Autori francesi. La comparsa di convulsioni definisce la **sindrome eclamptica**.

EPIDEMIOLOGIA

La gestosi, pur potendo colpire qualsiasi donna gravida (6-8% delle gravide), è principalmente una patologia della primipara (85% dei casi) e insorge con maggiore frequenza nelle **primipare attente** e nella **gravidanza gemellare** (14-20%), nelle **diabetiche** e nelle **gravide con precedenti anamnestici di nefropatia, ipertensione arteriosa o malattia autoimmune** (25-30%).

EZIOPATOGENESI

Fisiopatologia della gravidanza

Nella gravidanza normale, il rene e le vie urinarie presentano variazioni anatomiche e fisiologiche: il diametro longitudinale renale aumenta di circa 1 cm, la pelvi, i calici e gli ureteri si dilatano (all'esame ecografico si osserva l'aspetto **dell'idronefrosi di I grado**), il volume di filtrazione glomerulare (VFG) e la portata renale plasmatica (PRP) aumentano del 35-50% con riduzione dei valori di creatininemia (<0,8 mg/dl), uricemia e aumento dell'escrezione urinaria di glucosio e aminoacidi. La soglia urinaria dei bicarbonati si riduce con conseguente alcalinizzazione delle urine, il volume plasmatico aumenta del 50% per ritenzione di sodio che si accentua nell'ultimo trimestre, con bilancio sodico, a fine gravidanza, in eccesso di 500-900 mEq. Il sodio in eccesso, ripartito tra il feto e il liquido extracellulare della madre, provoca lievi edemi agli arti inferiori, particolarmente serotini, nell'80% delle gravide. Questo bilancio positivo del sodio potrebbe essere l'espressione di un aggiustamento dei meccanismi omeostatici. Infatti, nella gravidanza normale si osserva **una riduzione delle resistenze vascolari periferiche** dovuta, probabilmente, all'aumentata produzione di sostanze vasodilatatrici, quali la prostaciclina e l'EDRF (*endothelium derived relaxing factor: derivato dell'ossido nitrico*), e a una **ridotta risposta dei recettori pressori all'angiotensina II** con conseguente riduzione dei valori pressori, particolarmente nel 1° trimestre di gravidanza (sistolica < 120 mmHg e diastolica < 80 mmHg). Pertanto, nella gravidanza normale **l'aumentata attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone**, con conseguente aumento del riassorbimento del sodio, potrebbe rappresentare una risposta compensatoria alla riduzione pressoria. Infatti, la ritenzione di sodio inducendo un aumento della volemia assicura una migliore vascolarizzazione utero-placentare. Questa ipotesi spiegherebbe perché una deplezione sodica, indotta dall'eventuale uso di diuretici, riducendo la volemia, potrebbe risultare dannosa per il feto. Quindi, le caratteristiche emodinamiche della **gravidanza normale** sono l'**alto volume**, la **bassa pressione** e le **basse resistenze periferiche**.

Nella **donna con preeclampsia**, invece, abbiamo una situazione emodinamica di **basso volume**, **alta pressione** e **alte resistenze periferiche**. I mediatori dello stato ipertensivo della preeclampsia

non sono, comunque, ancora noti. Si ipotizza che la vasocostrizione sia dovuta a un complesso di alterazioni ormonali e vascolari.

Patogenesi della preeclampsia

È opinione condivisa che la preeclampsia, benché si manifesti dopo la 20^a settimana di gestazione, sia in realtà **una patologia dell'impianto**. Infatti, si ritiene che essa sia la conseguenza di una mancata o incompleta invasione delle arterie spiraliformi da parte del citotrofoblasto. Ciò determinerebbe una ridotta perfusione dell'unità feto-placentare con alterazione delle bilance omeostatiche che regolano i processi di coagulazione e il controllo del tono vascolare (Fig. 11.1). Non sono ancora note le cause che impediscono al trofoblasto di invadere adeguatamente le arterie spiraliformi, sebbene si supponga che una predisposizione genetica potrebbe esserne all'origine.

La **ridotta perfusione del citotrofoblasto** indurrebbe un'alterazione degli epitopi antigenici con attivazione del sistema immune materno. Il richiamo delle cellule dell'infiammazione, in particolare dei monociti-macrofagi, determinerebbe il rilascio dei radicali liberi dell'ossigeno che sarebbero responsabili del danno endoteliale e dell'instaurarsi di una disfunzione endoteliale sistemica che si manifesta preferenzialmente a carico del microcircolo degli organi bersaglio in corso di preeclampsia, ovvero la placenta, il rene, il cervello e il fegato. L'endotelio danneggiato innescerebbe una serie di eventi che, da una parte porterebbero all'attivazione del fattore tissutale e, quindi, della cascata coagulativa e dall'altra all'alterazione della bilancia vasomotoria (Fig. 11.2).

Tutte manifestazioni cliniche della preeclampsia possono essere interpretate come una conseguenza della disfunzione endoteliale generalizzata. Infatti, l'alterato controllo del tono vascolare induce ipertensione arteriosa, l'incremento della permeabilità vascolare determina edema e protei-nuria, mentre l'anomala espressione di fattori procoagulanti a livello endoteliale porta a uno stato di ipercoagulabilità.

È importante, comunque, sottolineare che **la preeclampsia è una patologia tipica della specie umana** e non si riscontra neanche nei mammiferi superiori. Pertanto l'assenza di un modello animale adeguato rende estremamente difficili gli studi in questo ambito.

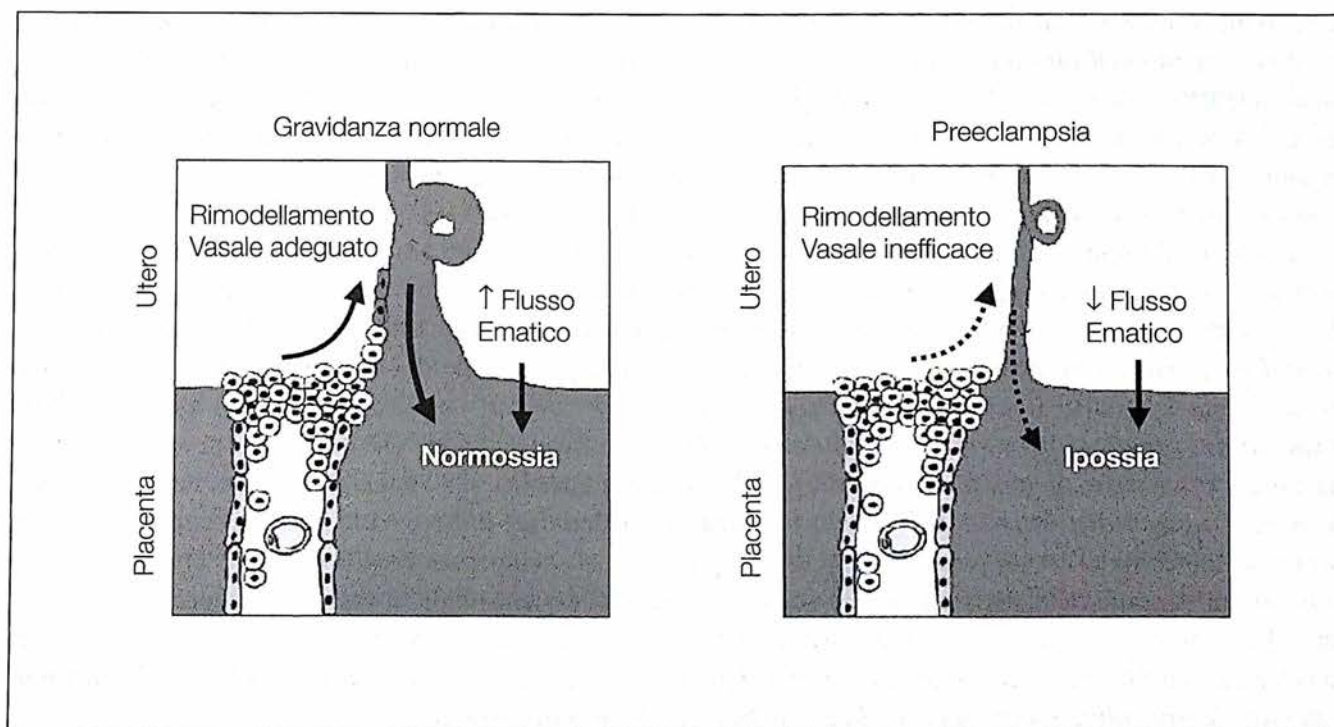


Figura 11.1 Mancata o incompleta invasione delle arterie spiraliformi da parte del citotrofoblasto, con conseguente ipoperfusione dell'unità feto-placentare.

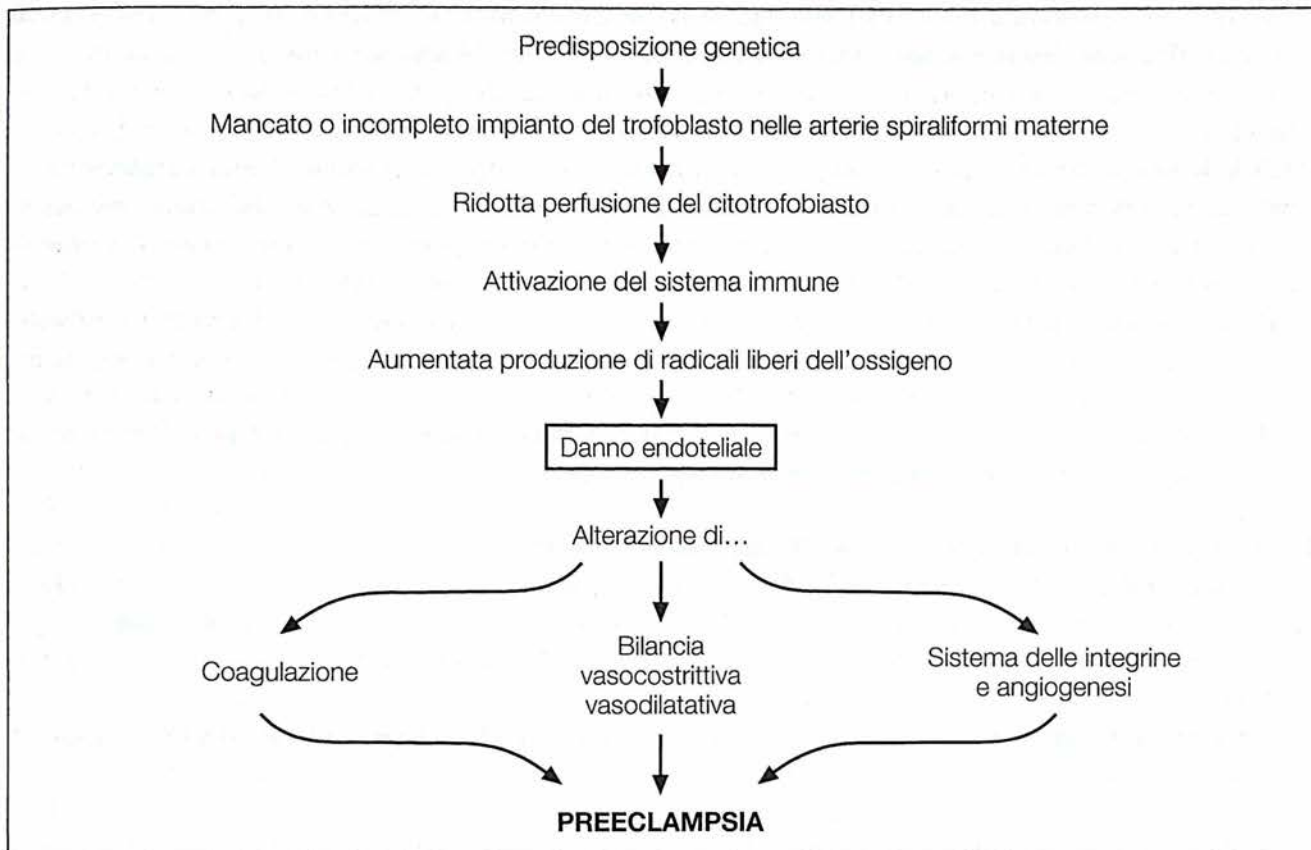


Figura 11.2 Ipotesi patogenetica della preeclampsia.

Alterazione del tono vascolare

Una *riduzione della produzione di sostanze vasodilatatrici* (per es., prostaciclina ed EDRF) o un *aumento di quelle vasocostrittrici* (per es., trombossano ed endotelina) spiegherebbe, nella gravida con gestosi, la presenza di elevate resistenze periferiche e, conseguentemente, della *relativa depressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone*. Infatti, i livelli plasmatici di aldosterone della gestosica, pur essendo più alti della donna non gravida, sono significativamente ridotti se paragonati a quelli della gravida normale. Quindi la ridotta produzione di aldosterone sarebbe responsabile, nella gestosica, della ridotta ritenzione sodica e del relativo stato di ipovolemia con conseguente peggioramento dell'ipoperfusione dell'unità uteroplacentare. Inoltre, nella gestosi l'aumento delle resistenze periferiche sarebbe da attribuire anche a una *maggior risposta dei recettori pressori all'azione dell'angiotensina II*. Infine, l'ipoperfusione dell'unità feto-placentare che ne consegue determinerebbe uno *stato latente di coagulazione intravascolare disseminata* (basso numero di piastrine, ridotti livelli di plasminogeno e di fibrinogeno-fibrina), causato probabilmente dalla liberazione di sostanze ad attività trombofilica dal tessuto trofoblastico (per es., fattore tissutale).

Sistema della coagulazione e fattore tissutale

L'aumentata espressione di *fattore tissutale (tissue factor)* riscontrata nelle placente di donne gravide affette da preeclampsia sembra supportare il coinvolgimento del sistema della coagulazione nella patogenesi della preeclampsia.

L'espressione genica del fattore tissutale si riscontrava prevalentemente nella decidua basale e, in particolare, negli endoteli venosi. La presenza di trombi negli spazi intervillari, il deposito di fibrina nella decidua basale e le alterazioni sistemiche della coagulazione in corso di preeclampsia suggeriscono, infatti, che l'attivazione

della cascata coagulativa a livello utero-placentare possa giocare un ruolo chiave nell'insorgenza di questa patologia. Il fattore tissutale è una proteina di membrana che, interagendo con il fattore VII innesca la via estrinseca della coagulazione. La trombina, prodotta al termine della cascata coagulativa, agendo sul fibrinogeno, lo trasforma in fibrina. Infatti, una stretta correlazione è stata riscontrata tra espressione del fattore tissutale e depositi di fibrina a livello deciduale. L'attivazione della cascata coagulativa a livello deciduale, inducendo alterazioni nell'irrorazione del letto placentare, potrebbe essere responsabile di alterazioni patologiche a carico del citotrofoblasto. Infatti, in condizioni fisiologiche il citotrofoblasto esprime l'enzima costitutivo della sintesi dell'ossido nitrico, che si riduce drasticamente in corso di preeclampsia.

Di recente sono state formulate nuove ipotesi sui meccanismi patogenetici della preeclampsia. Questi meccanismi coinvolgono dei **fattori circolanti** che potrebbero interferire con l'**angiogenesi**, coinvolgere la trasmissione del segnale dell'**angiotensina II** e danneggiare direttamente la **funzione endoteliale**. Inoltre vi sarebbero delle evidenze a favore di un ruolo patogenetico di **fattori genetici e immunologici** che certamente in un prossimo futuro saranno sempre più studiati e approfonditi.

FATTORI COINVOLTI NELLA REGOLAZIONE DELL'ANGIOGENESI

Il **vascular endothelial growth factor (VEGF)** può essere particolarmente attivato durante la gravidanza. Il recettore di questo fattore di crescita, denominato **Flt1** (*fms-like tyrosine kinase 1*), esiste in due forme:

1. come **recettore tirosin-kinasico legato alla membrana citoplasmatica**, che trasferisce il segnale angiogenetico al nucleo;
2. come **recettore solubile** costituito dal dominio extracellulare (**sFlt1**), che può catturare il VEGF e impedire il legame al recettore di membrana (Fig. 11.3).

Il sFlt1 risulta essere sovraespresso nelle placente delle donne preeclamptiche e, di conseguenza, questo può antagonizzare gli effetti del **VEGF** e del **placental growth factor (PlGF)**, un fattore di crescita che a livello placentare esplica una funzione simile al VEGF. Anche i livelli circolanti di sFlt1 sono aumentati durante la gravidanza, mentre essi decadono bruscamente dopo il parto. Inoltre, il sFlt1 circolante nelle pazienti con preeclampsia è stato associato a una riduzione dei livelli circolanti di VEGF e PlGF liberi.

In esperimenti *in vivo* è stato dimostrato che la somministrazione di sFlt1 in cavie gravide induce ipertensione arteriosa, proteinuria ed endoteliosi glomerulare, classica lesione della preeclampsia, mentre la sommi-

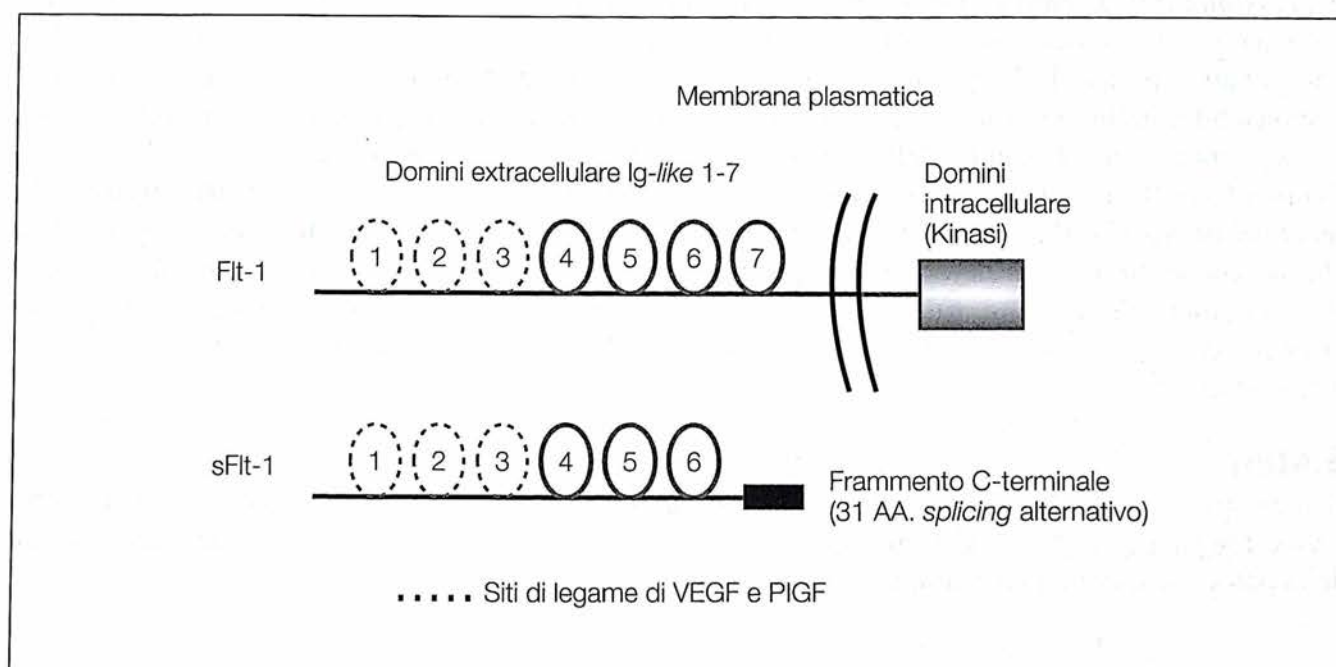


Figura 11.3 Struttura del *fms-like tyrosine kinase 1* (Flt-1) e della corrispondente isoforma solubile (sFlt-1). Modificato da: S.E. Maynard et al. *J. Clin. Invest.* 111:649-658, 2003.

nistrazione di VEGF e PlGF esogeni determina una regressione della disfunzione endoteliale, inducendo anche vasodilatazione del microcircolo renale. Tutte queste osservazioni suggeriscono che l'eccesso di sFlt1 circolante possa contribuire alla patogenesi della preeclampsia.

Durante la gravidanza normale, le arterie uterine spiraliformi sono invase e rimodellate dal citotrofoblasto in modo da garantire un flusso ematico placentare adeguato alle esigenze nutrizionali del feto. Nella placenta di una donna eclampatica, questa invasione citotrofoblastica non si verifica normalmente e di conseguenza il flusso ematico è ridotto. L'ischemia placentare conseguente determinerebbe un incremento nella produzione di sFlt1 con il risultato di ridurre i livelli circolanti di VEGF e PlGF liberi. La riduzione di questi fattori vasodilatatori contribuirebbe alla disfunzione endoteliale e alla malattia multiorgano che coinvolge tutti i distretti dell'organismo (Fig. 11.4).

Comunque, secondo questa ipotesi il primo evento che determina ischemia e ipossia tissutale resta sconosciuto. A tutt'oggi non è ancora chiaro se sFlt1 sia il fattore che interferisce con l'invasione endoteliale o se invece la sua secrezione non sia unicamente l'effetto di una inefficace invasione citotrofoblastica.

Recenti studi hanno evidenziato il coinvolgimento nella patogenesi della preeclampsia di un altro fattore solubile antiangiogenetico prodotto dalla placenta, l'*endoglina solubile* (sEng). Questa proteina è l'isoforma solubile del CD105 (appartenente famiglia dei recettori per il TGF- β) e risulta molto espresso sulle membrane citoplasmatiche delle cellule endoteliali e del sinciziotrofoblasto in corso di preeclampsia. sEng esplica i suoi effetti antiangiogenetici antagonizzando la vasodilatazione mediata dal TGF- β mediante l'induzione di eNOS. Anche la sEng, se inoculata in cavie gravide, è in grado di aumentare la permeabilità vascolare e indurre ipertensione, mentre, se è somministrata in associazione a sFlt-1, può portare allo sviluppo di una sindrome HELLP e a ritardo di crescita intrauterino. Anche nel caso di sEng si osserva un incremento dei livelli circolanti durante la gravidanza nelle donne che svilupperanno preeclampsia, mentre essi decadono bruscamente dopo il parto.

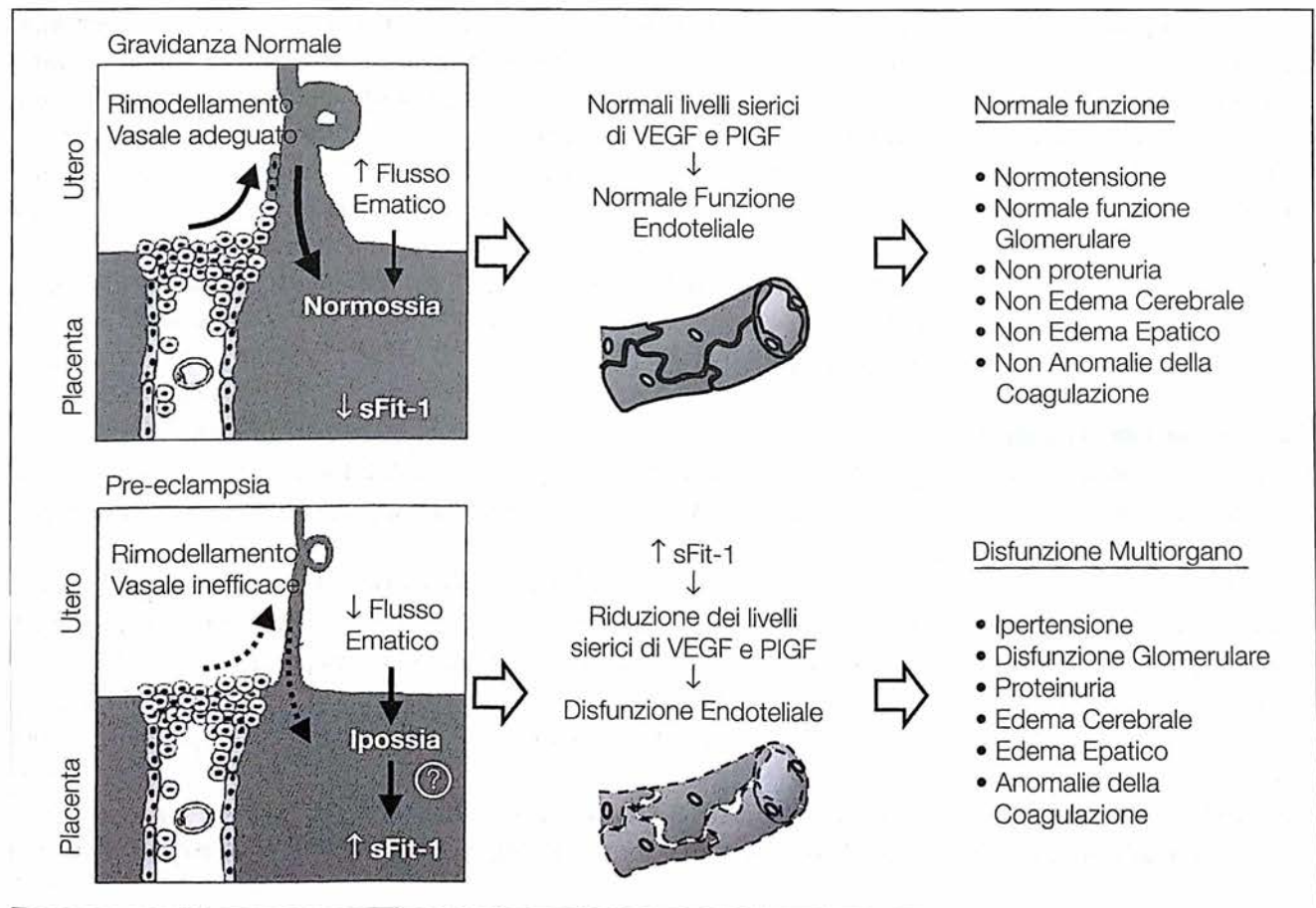


Figura 11.4 Ruolo di sFlt-1 nell'induzione della disfunzione endoteliale.

ANTICORPI AGONISTI DEI RECETTORI AT1

Gli anticorpi agonisti per il recettore AT1 dell'angiotensina II (AT1-Ab) possono svolgere un ruolo nella patogenesi della preeclampsia. Questi anticorpi possono stimolare *in vitro* la NADPH ossidasi delle cellule muscolari lisce e di colture cellulari primarie di trofoblasto umano, determinando un incremento della produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS), che a loro volta possono aumentare l'espressione di NF- κ B, un fattore trascrizionale coinvolto nelle vie dell'infiammazione. Nella preeclampsia, la NADPH ossidasi è fortemente attivata a livello placentare. È stato ipotizzato che anticorpi anti-AT1 potrebbero *in vivo* attivare la NADPH ossidasi, contribuire alla produzione ROS e favorire l'instaurarsi di una risposta infiammatoria in corso di preeclampsia. Comunque, i meccanismi responsabili della produzione di anticorpi anti-AT1 come pure l'antigene putativo sono sconosciuti. Infatti, il recettore AT1 potrebbe essere soltanto uno spettatore innocente in questo meccanismo.

FATTORI GENETICI

Nonostante la maggiore parte dei casi di preeclampsia siano sporadici, alcuni fattori genetici potrebbero giocare un ruolo nella predisposizione ad ammalare di preeclampsia. Una suscettibilità genetica è suggerita dal fatto che:

- donne primipare con una storia familiare di preeclampsia (madri o sorelle affette) hanno una probabilità da 2 a 5 volte maggiore di sviluppare la malattia rispetto a donne senza familiarità;
- le spose di uomini che sono nati da gravidanze complicate da preeclampsia sono più predisposte a sviluppare questa patologia rispetto a spose di uomini con anamnesi muta;
- una donna che viene fecondata da un uomo che precedentemente aveva avuto una partner con preeclampsia ha un più alto rischio di sviluppare la malattia rispetto a un'altra donna con un partner con anamnesi muta.

Questi dati suggeriscono che sia la componente materna che paterna dei geni fetali possono avere un ruolo nel deficit di placentazione che precede l'insorgenza della preeclampsia. Sono stati correlati con la preeclampsia diversi geni candidati, quali una variante del gene dell'*angiotensinogeno* (T235), la *ossido nitrico sintasi endoteliale* (e-NOS) e i geni che determinano trombofilia, ma successivi studi non hanno confermato l'importanza di questi fattori per la suscettibilità a sviluppare la malattia.

L'analisi dell'intero genoma di 343 donne islandesi con preeclampsia, eclampsia e ipertensione gestazionale ha indicato come significativo il *locus* mappato sul *braccio corto del cromosoma 2* (2p13). L'associazione tra questo *locus* e la malattia è stato confermato da un altro studio condotto in Australia e Nuova Zelanda.

Un locus differente mappato sul *braccio lungo del cromosoma 12* (12q) potrebbe essere correlato con lo sviluppo di una particolare forma di gestosi chiamata *sindrome HELLP* (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*), ma non con la preeclampsia.

FATTORI IMMUNOLOGICI

L'idea che fattori immunologici possano causare una anormale placentazione è basata sull'osservazione che una precoce esposizione agli antigeni paterni e fetali sembra proteggere dalla preeclampsia. Ciò è esemplificato dalle seguenti osservazioni:

- in una casistica di 1011 donne che hanno partorito in una divisione di ostetricia, l'incidenza di ipertensione indotta dalla gravidanza è stata dell'11,9% nelle primipare, del 4,7% nelle pluripare che avevano avuto figli dallo stesso partner e del 24% nelle pluripare che avevano avuto figli da più partner;
- la lunghezza della convivenza prima del concepimento era inversamente proporzionale al rischio di preeclampsia, suggerendo in tal modo che la prolungata esposizione agli antigeni spermatici paterni potrebbe essere protettiva;
- l'incidenza di preeclampsia è più alta in donne che utilizzano contraccettivi di barriera e in quelle che ricorrono all'inseminazione artificiale da donatore esterno alla coppia, sebbene non vi siano sufficienti evidenze.

Le cellule del trofoblasto extravilloso esprimono una inusuale combinazione di antigeni HLA di classe I:

HLA-C, HLA-E e HLA-G. Le cellule NK, che esprimono una varietà di recettori (CD94, KIR e ILT), sono in grado di riconoscere le molecole di classe I e possono infiltrare la decidua materna in stretto contatto con le cellule del trofoblasto extravillioso. È stato ipotizzato che questa interazione possa influenzare l'impianto della placenta.

Condizioni predisponenti

Diverse sono le condizioni che si associano a un elevato rischio di sviluppare la preeclampsia (Tab. 11.1).

La presenza di una *glomerulonefrite cronica primitiva* nella storia clinica della paziente non sempre controindica una gravidanza per il rischio di gestosi e peggioramento della funzionalità renale. Infatti, Davison e Lindheimer hanno dimostrato che durante un periodo di osservazione di oltre 20 anni, effettuato in 2799 gravidanze di 1862 donne affette da malattie renali (escluse le malattie autoimmuni), solo le pazienti con livelli di creatinemia tra 1,5 e 3 mg/dl e maggiori di 3 mg/dl mostravano un peggioramento della funzione renale, rispettivamente nel 25 e 53% dei casi, mentre le pazienti con funzione renale normale (creatinina <1,5 mg/dl) presentavano un'insufficienza renale cronica irreversibile in meno del 3% dei casi. Pertanto, sulla base dei dati riportati in letteratura (Tab. 11.2) e anche per esperienza personale degli Autori, si può affermare che:

- nella donna nefropatica normotesa con funzione renale normale o lievemente ridotta* la gravidanza non determina, generalmente, un peggioramento della nefropatia;
- nelle pazienti con grado lieve di insufficienza renale cronica* (creatinemia >1,5-3 mg/dl) si può osservare durante la gravidanza un peggioramento della nefropatia che, in alcuni casi, può anche essere irreversibile;
- nelle pazienti con grado avanzato di insufficienza renale cronica* (creatinemia >3 mg/dl) si deve assolutamente sconsigliare la gravidanza in quanto il rischio è elevato sia per la madre sia per il feto.

Infine, è stato dimostrato che le pazienti dei gruppi b) e c) presentano una maggiore frequenza di gestosi paragonate alle pazienti del gruppo a).

La donna affetta da *patologia autoimmune* presenta anch'essa un aumentato rischio di gestosi. Gli effetti della gravidanza in una donna con *lupus eritematoso sistemico* sono imprevedibili. La prognosi, comunque, sembra più favorevole se la malattia è in remissione da 6 o più mesi prima del concepimento. Il rischio di un incremento della creatinemia deve essere tenuto presente. Inoltre, le pazienti con *anticorpi antifosfolipidi (sindrome LAC)* presentano un'incidenza più elevata di aborti spontanei. Nelle donne con *sclerodermia* e *panarterite nodosa* la prognosi fetale e materna è quasi sempre sfavorevole.

Il quadro clinico di una gestosi si può osservare frequentemente in un'altra condizione predisponente, che è l'*ipertensione arteriosa*. In questi casi, all'ipertensione si associano gradualmente la proteinuria e l'edema che possono essere di entità variabile; nei casi più gravi possono presen-

Tabella 11.1 Fattori di rischio per lo sviluppo di preeclampsia

• Nulliparità	• Malattie autoimmuni
• Preeclampsia in una precedente gravidanza	• Lupus eritematoso sistemico
• Età >35 anni o <20 anni	• Sindrome da anticorpi antifosfolipidi
• Razza afroamericana	• Sclerodermia
• Storia familiare di ipertensione indotta dalla gravidanza	• Panarterite nodosa
• Ipertensione arteriosa cronica	• Connettiviti e vasculopatie
• Malattia renale cronica	• Diabete mellito
• Trombofilia	• Gestazione plurigemellare
	• Elevato Indice di massa corporea

Tabella 11.2 Follow-up di pazienti con nefropatia cronica dopo la gravidanza

		N° di casi	N° di gravidanze	IRC irreversibile
Pazienti con creatinina <1,5 mg/dl				
• Strauch e coll.	1974	15	31	6%
• Bear	1976	29	36	4%
• Hayslett e coll.	1980	89	121	6%
• Surian e coll.	1984	86	123	5%
Pazienti con sindrome nefrosica (LM e GNM)				
• Seftel e coll.	1957	6	6	17%
• Studd e coll.	1969	19	31	13%
Pazienti con moderata IRC (creatinina >1,5-5 mg/dl)				
• Kincaid e coll.	1967	11	11	54%
• Bear	1976	8	8	50%
• Hou e coll.	1985	23	23	30%

tarsi anche le convulsioni, per cui si passa dalla preeclampsia all'eclampsia. È utile tenere presente che uno stato ipertensivo si definisce cronico in una gravida quando esso è scoperto occasionalmente prima della 20^a settimana di gestazione o è presente prima della gravidanza. Le donne affette da **ipertensione arteriosa cronica** manifestano il quadro clinico della gestosi in una percentuale che varia dal 5 all'83% dei casi, con una media del 30%; questo ampio range di frequenza è dovuto in particolar modo alla possibilità che un'adeguata terapia antipertensiva nei primi due trimestri della gravidanza possa ridurre drasticamente la percentuale di insorgenza di una gestosi. Il distacco di placenta si può osservare nel 5-10% delle gravide ipertese. Frequente è il ritardo dell'accrescimento fetale, mentre in alcuni casi si può osservare la MEF. Nell'ipertesa cronica vi sono molti fattori prognostici che sconsigliano assolutamente una gravidanza; essi sono l'interessamento cardiovascolare, la vasculopatia cerebrale o pregressi disturbi cerebrali, il danno renale secondario all'ipertensione o preesistente a uno stato ipertensivo scaturito da una pregressa glomerulonefrite o pielonefrite cronica. Nella gravida affetta da ipertensione arteriosa cronica il quadro clinico della gestosi, quindi, è caratterizzato da un incremento dei valori pressori preesistenti, dalla comparsa di proteinuria e dall'edema. In molti casi si può osservare la comparsa dell'eclampsia precocemente, prima della 30^a settimana di gestazione.

Pur in assenza di elevati valori pressori, anche una **storia familiare di ipertensione indotta dalla gravidanza** o l'**anamnesi positiva per gestosi in una precedente gravidanza** possono rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di preeclampsia.

Una maggiore incidenza di gestosi si riscontra anche nelle donne affette da **diabete mellito**. La gravidanza in una donna diabetica con funzione renale normale, comunque, non determina un'altezzamento della funzionalità renale. Si osserva solo un aumento di infezioni delle vie urinarie e, in alcuni casi, un aumento della proteinuria e dei valori pressori, particolarmente nelle ultime settimane gestazionali.

Infine, il quadro clinico di una gestosi si può riscontrare in una gravida apparentemente sana dal punto di vista anamnestico e con funzione renale normale. In questi casi la gestosi colpisce prevalentemente le **primipare** (più spesso **attempate**), le donne con **gravidanza gemellare**, con un **indice di massa corporea** elevato o di **razza afroamericana**.

Pertanto, il monitoraggio ecografico dell'unità feto-placentale e quello clinico-laboratoristico della gravida a maggior rischio di gestosi devono essere effettuati dall'**ostetrico in stretta collaborazione con il nefrologo** per porre una diagnosi precoce e ottenere una riduzione dei rischi fetali e materni.

Sintomatologia

Il quadro clinico della gestosi o preeclampsia è caratterizzato dalla classica triade clinico-laboratoristica **edema/ipertensione/proteinuria**, che può presentare ampie variazioni a seconda dell'intensità dei sintomi e delle condizioni predisponenti che hanno contribuito all'insorgenza della malattia. Sarà utile per maggiore chiarezza definire in modo accurato questi tre sintomi.

La presenza di **ipertensione arteriosa** in gravidanza è una delle cause più frequenti di morbidità e di mortalità sia per la gestante sia per il feto. Tra le tante classificazioni proposte per l'inquadramento di questa patologia, la più semplice e accreditata è quella del *Committee dell'American College of Obstetrician and Gynecologists* (1972), che suddivide i disordini ipertensivi della gravidanza in quattro categorie:

1. **gestosi o preeclampsia/eclampsia** (ipertensione tipica del terzo trimestre di gravidanza);
2. **ipertensione cronica** (essenziale o secondaria, il più delle volte diagnosticata prima della gravidanza o scoperta casualmente nelle prime 20 settimane gestazionali);
3. **ipertensione cronica con preeclampsia sovrapposta**;
4. **ipertensione transitoria o tardiva** (si manifesta alla fine del terzo trimestre di gravidanza o nell'immediato puerperio, non si accompagna ad altri segni clinico-laboratoristici della gestosi, regredisce intorno alla decima giornata *postpartum*).

L'**ipertensione arteriosa** è presente quando sono stati superati i valori normali (135/85 mmHg); il primo valore considerato patologico è 140/90 mmHg, oppure quando la pressione sistolica risulta aumentata di 30 mmHg o la pressione diastolica di 15 mmHg rispetto ai valori basali in due misurazioni intervallate tra loro di almeno 6 ore. È consigliabile prendere in considerazione questo rialzo pressorio solo se esso persiste nella paziente dopo un riposo di alcune ore. Nella maggior parte delle pazienti la pressione arteriosa si normalizza dopo il parto, ma nel 10-20% dei casi può persistere durante il puerperio. Si ipotizza che le gestosiche con valori di pressione arteriosa molto alti (200 mmHg) siano più predisposte a divenire ipertese croniche.

La **proteinuria** si può considerare patologica quando i valori sono maggiori di 300 mg nelle 24 ore o superano i 100 mg/dl nel campione delle urine della notte.

L'**edema**, dovuto alla ritenzione idrosalina per riduzione della pressione oncotica, determina un eccessivo e inadeguato incremento del peso corporeo durante la gravidanza (>12 kg). L'edema pretibiale, che persiste dopo una notte di riposo, può essere il primo segno di un'iniziale gestosi. L'edema, qualora si presentasse isolatamente, non avrebbe alcun valore patologico.

Inoltre, in corso di gestosi si osserva iperuricemia e ipocalciuria. Infatti, una riduzione della clearance dell'acido urico con conseguente **iperuricemia** può presentarsi alcune settimane prima dell'insorgenza dei segni clinici della gestosi. Valori superiori ai 4,5 mg/dl, in gravidanza, devono essere considerati sospetti. Frequentemente i livelli dell'iperuricemia risultano correlati alla severità delle lesioni renali preeclamptiche e alla prognosi fetale. L'**ipocalciuria** marcata è un'altra alterazione di frequente riscontro in corso di gestosi, la cui genesi non è ancora chiara. È stato ipotizzato che essa sia legata a un aumentato riassorbimento tubulare o sia la conseguenza di un ridotto FGR. La calciuria non varia in altre forme di ipertensione in gravidanza e, pertanto, può essere considerata un utile parametro per la diagnosi differenziale.

Dati di laboratorio

In corso di gestosi si riscontra una diminuzione del **FGR** e della **FRP**. Nella maggior parte dei casi la riduzione è di circa il 25% rispetto ai valori pregravidici. Comunque, in alcuni casi si osservano riduzioni maggiori che raramente possono portare a necrosi corticale o tubulare acuta.

La **proteinuria** può essere lieve o grave e di solito non è selettiva. La sua entità è correlata alla gravità della lesione renale e alla prognosi fetale sfavorevole.

L'**iperuricemia** frequentemente precede l'insorgenza del quadro clinico e risulta correlata alla gravità delle lesioni renali preeclamptiche e alla prognosi fetale.

L'**ipocalciuria** è un'altra alterazione che si riscontra frequentemente nella gestosica.

Inoltre, studi effettuati dagli Autori su gestosi insorte in donne apparentemente normali hanno dimostrato un aumento dei livelli sierici degli **immunocomplessi circolanti** nel 78% dei casi. In alcune pazienti, che presentavano all'anamnesi pregressi episodi di gestosi con ripetuti episodi di **morte endouterina del feto** (MEF), l'incremento dei livelli sierici degli immunocomplessi nel secondo e nel terzo trimestre precedeva l'insorgenza del quadro sintomatologico (Fig. 11.5, DVD).

La valutazione del comportamento degli immunocomplessi, in pazienti seguite nel tempo, ha dimostrato che esistono strette correlazioni tra la comparsa degli immunocomplessi in circolo, il danno renale che si manifesta con la proteinuria e il danno placentare caratterizzato da disturbi di accrescimento del feto.

Infine, nella gravida gestosica si osserva frequentemente una riduzione dei valori di **antitrombina III** e un aumento della produzione di **trombina**.

Referto istologico

ANATOMIA MACROSCOPICA

I reni appaiono di volume normale o lievemente aumentato, con la corticale pallida, su cui con una lente di ingrandimento si possono apprezzare i glomeruli sottocapsulari.

MICROSCOPIA OTTICA

Le alterazioni principali si rinvencono nei glomeruli, mentre le altre strutture sono interessate in modo variabile e non specifico.

Glomeruli

Le alterazioni sono diffuse a tutti i glomeruli che appaiono lievemente aumentati di volume e di aspetto esangue, per l'ostruzione dei lumi capillari a causa del rigonfiamento del citoplasma delle cellule endoteliali. I glomeruli assumono così un aspetto solidificato, sebbene il numero delle cellule del flocculo sia normale o solo lievemente aumentato. Il rigonfiamento delle cellule endoteliali è da attribuire, probabilmente, all'accumulo intracitoplasmatico di acqua e lipidi, che, nei casi più gravi, può portare alla formazione di foam cells (Fig. 11.6A, frecce). Questo quadro definisce la lesione tipica in corso di preeclampsia, l'endoteliosi dei capillari glomerulari.

L'ipertrofia delle cellule endocapillari fa assumere alle anse glomerulari un aspetto rigonfio e allungato "a sigaro" (Fig. 11.6B). L'aumento di volume del flocculo, inoltre, può determinare una protrusione dello stesso nel lume tubulare. Il lume dei capillari glomerulari, comunque, può essere ostruito, oltre che dal rigonfiamento endoteliale, anche da trombi, che si riscontrano peraltro non frequentemente e solo nei casi più gravi. Spesso, inoltre, si riscontra la presenza di materiale PAS-positivo sottoendoteliale. Le cellule mesangiali appaiono anch'esse aumentate di volume e rigonfie. Il loro citoplasma spesso si estende lungo la parete dei capillari e si insinua tra la membrana basale e le cellule endoteliali. L'interposizione mesangiale contribuisce all'ostruzione del lume capillare e conferisce frequentemente alla membrana basale l'aspetto a doppio contorno (Fig. 11.6C, frecce). Le cellule dell'epitelio viscerale presentano alterazioni aspecifiche e correlate alla proteinuria, quale la presenza di goccioline proteiche.

Tubuli

Non presentano alterazioni specifiche. Le cellule del convoluto prossimale spesso contengono gocce ialine PAS-positive, conseguenza della proteinuria. Nei casi più gravi si osserva appiattimento dell'epitelio e dilatazione del lume.

Vasi

Nella maggior parte dei casi non mostrano alterazioni e viene descritto da alcuni Autori come caratteristico, il brusco arrestarsi delle alterazioni endoteliali al passaggio dal glomerulo all'arteriola. Si può osservare ialinosi arteriolare, che non è chiaro se possa essere attribuita a danno vascolare acuto da ipertensione o a preesistente nefrosclerosi ipertensiva.

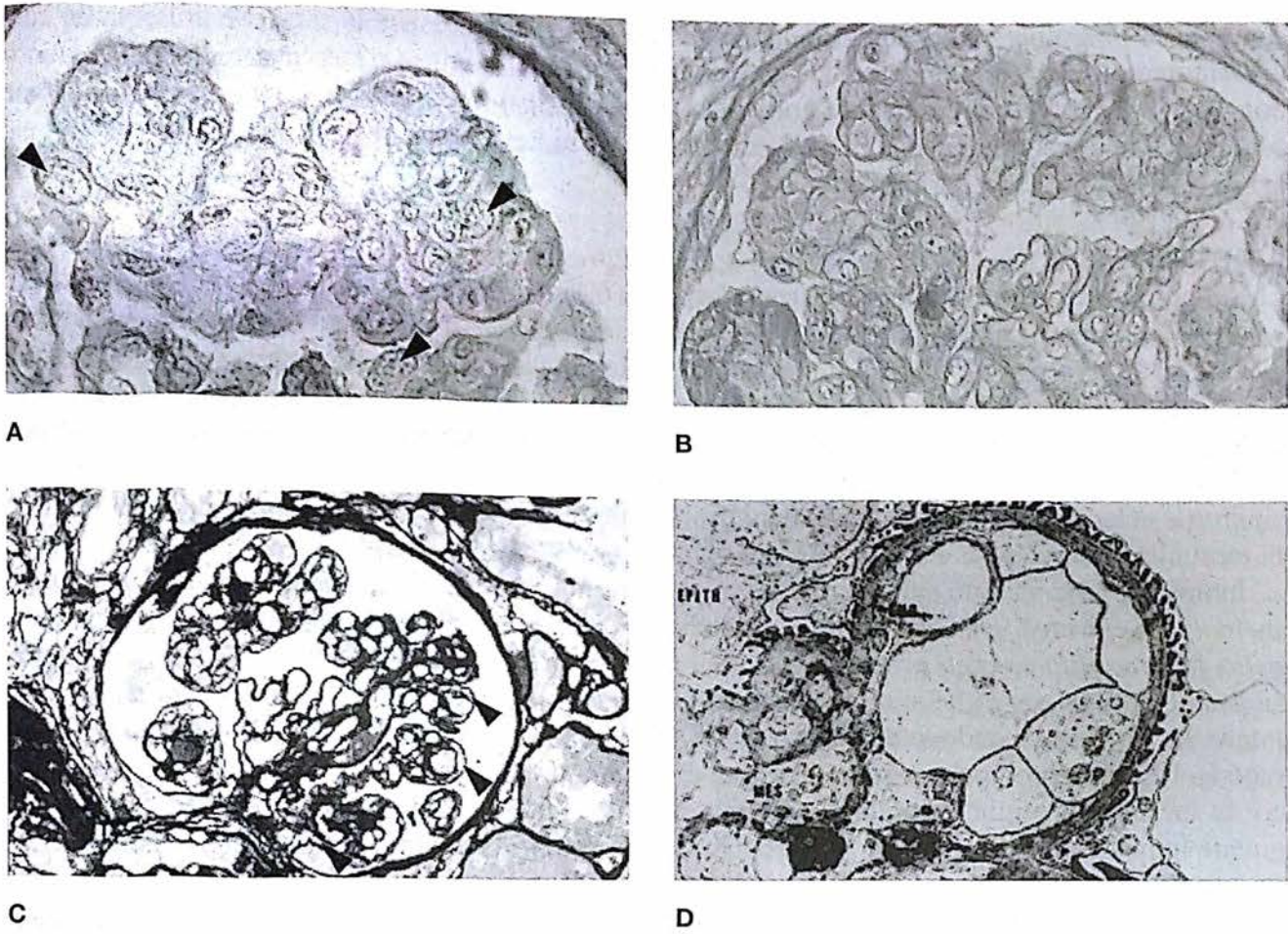


Figura 11.6 Lesioni istologiche in corso di preeclampsia.

IMMUNOFLUORESCENZA

È frequente il reperto di fibrina nelle cellule endoteliali e mesangiali, più raro lungo la membrana basale. I depositi sono presenti in tutti i glomeruli e distribuiti in modo uniforme all'interno del glomerulo. Raramente si osservano depositi sottoendoteliali di immunoglobuline (IgM e IgG), di fattori del complemento (C3 e C4) e di fibrinogeno.

MICROSCOPIA ELETTRONICA

L'osservazione in microscopia elettronica conferma sostanzialmente le lesioni osservate in microscopia ottica, per cui l'alterazione istologica prevalente è il rigonfiamento delle cellule endoteliali e mesangiali (Fig. 11.6D). Queste cellule presentano inoltre ipertrofia degli organelli citoplasmatici, particolarmente dei lisosomi, che vanno incontro ad aumento di volume e vacuolizzazione da accumulo di lipidi e acqua.

Un altro reperto ultrastrutturale frequente è la presenza di depositi elettrondensi in sede sottoendoteliale e più raramente in sede mesangiale. I depositi si presentano finemente granulari e spesso disomogenei e scompaiono dopo il parto.

Diagnosi

La diagnosi di *preeclampsia* si fonda sull'osservazione della caratteristica triade clinico-laboratoristica, *edema*, *proteinuria* e *ipertensione arteriosa*, in una gestante dopo la 20^a settimana di gravidanza. L'ipertensione e la proteinuria non sempre sono accompagnate da edema, mentre il riscontro di edema isolato non ha alcun valore patologico.

Il *quadro clinico* della gestosi può essere definito *lieve* quando la pressione arteriosa diastolica si aggira sui 100 mmHg e la proteinuria non supera 1 g/24 ore, oppure *grave* nei casi in cui la pres-

sione diastolica supera i 110 mmHg, la proteinuria è maggiore di 1 g/24 ore ed è presente un corredo sintomatologico caratterizzato da cefalea, disturbi visivi, oliguria e incremento della creatinemia, che può evolvere in un quadro convulsivo (*eclampsia*). Alcune volte, comunque, la sindrome eclamptica può insorgere anche in corso di preeclampsia lieve. Pertanto, il limite tra gestosi lieve e grave non sempre è ben definibile.

Complicanze

La complicanza più temibile della preeclampsia è l'insorgenza della *sindrome eclamptica* o *eclampsia*, caratterizzata dalla comparsa di *convulsioni* cui può seguire anche il *coma*, in assenza di altre patologie neurologiche. Le convulsioni eclamptiche sono quasi sempre di breve durata e raramente durano più di 3 o 4 minuti. Le scosse tonico-cloniche generalizzate possono essere precedute da *cefalea frontale od occipitale persistente*, *visione indistinta*, *fotofobia*, *dolore addominali* in ipocondrio destro o in epigastro e *alterazione dello stato di coscienza*. L'insorgenza della sindrome eclamptica impone l'immediato espletamento del parto per scongiurare l'elevato rischio di mortalità materna e fetale.

Inoltre, la gestante può sviluppare una particolare forma di gestosi chiamata *sindrome HELLP* (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*) nella quale i *disturbi della coagulazione e della funzionalità epatica* predominano sullo stato ipertensivo e sulla proteinuria. Questa è una sindrome clinica grave che si manifesta con una coagulopatia intravascolare e un danno epatocellulare. Le piastrine scendono al di sotto di 100 000/mm³, i livelli sierici di LDH, AST e ALT superano le 1000 UI e compaiono segni evidenti di anemia emolitica microangiopatica (ittero emolitico da iperbilirubinemia indiretta). Il riconoscimento immediato di questa sindrome, con conseguente indicazione all'immediato espletamento del parto, riduce notevolmente la mortalità materna e fetale.

Nelle pazienti gestosiche è presente una *sofferenza fetale* che si manifesta con un *ritardo di accrescimento* oppure con la *morte endouterina del feto* (MEF). Si deve dare una particolare importanza clinica ad alcuni disturbi visivi quali le *mosche volanti*, i *fosfeni*, la *fotofobia* e la *diplopia* che possono culminare, nei casi più gravi, nella *cecità assoluta*. Questi segni sono l'espressione dello stato ipertensivo e di una sofferenza cerebrale dovuta all'edema del tessuto nervoso. La cecità può persistere in alcune pazienti per pochi giorni dopo l'espletamento del parto; l'edema, dopo l'espletamento del parto, si riduce drasticamente con la somministrazione di soluzioni ipertoniche e diuretici ad alte dosi. Spesso i disturbi visivi precedono l'insorgenza delle convulsioni, che possono essere presenti prima, durante e dopo il parto. La persistenza delle convulsioni nel *postpartum* indica la presenza di lesioni cerebrali talvolta irreversibili. Pertanto, in considerazione dell'alta morbilità e dell'alta mortalità materna e fetale della gestosi, il *riscontro di ipertensione nel terzo trimestre di gravidanza*, particolarmente in una nullipara, in presenza o in assenza di altri segni clinici, è una condizione clinica che richiede un'*immediata ospedalizzazione* e il trattamento della paziente come una potenziale gestosica.

Prognosi

Nella madre l'ipertensione e la proteinuria dovute alla preeclampsia si risolvono dopo il parto generalmente nell'arco di pochi giorni, raramente nell'arco di qualche settimana. L'ipertensione severa dovrebbe essere trattata farmacologicamente e la terapia dovrebbe essere progressivamente ridotta e sospesa solo se i valori pressori si normalizzano. L'ipertensione arteriosa che permanga oltre le 12 settimane *postpartum* probabilmente è indipendente dalla preeclampsia e necessiterà di un trattamento farmacologico a lungo termine.

La *preeclampsia lieve* generalmente non lascia esiti nella madre, mentre la preeclampsia grave si associa a una maggior incidenza di disfunzione epatica e renale, di necessità di indurre il travaglio di parto e di eseguire un parto cesareo. A oggi, la preeclampsia e l'eclampsia rappresentano una delle tre più comuni cause di morte delle donne in gravidanza negli Stati Uniti.

I fattori che peggiorano nettamente l'outcome in corso di preeclampsia sono:

- l'insorgenza di disfunzioni epatiche, renali e del sistema nervoso centrale, quali l'emorragia cerebrale, la rottura epatica o l'insufficienza renale;
- il sanguinamento legato alla trombocitopenia;
- il parto pretermine, il ritardo di crescita fetale;
- il distacco intempestivo di placenta.

Altri fattori che possono influenzare la prognosi includono anche l'età gestazionale al momento della diagnosi e del parto, la severità della malattia, e la presenza di condizioni aggravanti o comorbidità, quali una gravidanza multipla, il diabete mellito, una preesistente nefropatia, la diatesi trombofilica o una preesistente ipertensione arteriosa.

La prognosi neonatale in corso di preeclampsia lieve è generalmente buona ed è paragonabile a quella che si osserva nelle donne normotese.

Nella **preeclampsia grave**, invece, il feto è più esposto al rischio di sviluppare un ritardo intrauterino di crescita, di nascere pretermine e di avere difficoltà respiratorie alla nascita. In ogni caso non si osserva un incremento dei tassi di morte neonatale o fetale.

Prevenzione e terapia

La **prevenzione** della preeclampsia è, a oggi, un obiettivo difficilmente raggiungibile. Infatti, non conoscendo la sua eziopatogenesi, la gestosi è una patologia che non si può prevedere e prevenire. Agli inizi degli anni Ottanta, studi preliminari condotti su numeri limitati di gravide indicavano, in modo promettente, che l'**acido acetilsalicilico** somministrato a bassi dosaggi (60-150 mg/die) fosse in grado di prevenire la gestosi.

Questo approccio era basato sull'ipotesi che a bassi dosaggi l'acido acetilsalicilico fosse in grado di bloccare la sintesi di trombossano A_2 , lasciando invariata la produzione di prostaciclina, con conseguente inibizione dell'aggregazione piastrinica e persistenza dello stato vasodilatativo. Successivamente, purtroppo, due studi multicentrici, randomizzati e controllati, condotti su ampi campioni hanno smentito i precedenti risultati. Comunque, è bene ricordare che questi studi sono stati condotti principalmente su nullipare apparentemente normali. Pertanto, è necessario attendere i risultati di studi controllati, attualmente in corso, in donne a più alto rischio di gestosi per confermare o smentire l'efficacia preventiva delle basse dosi di acido acetilsalicilico. Una dieta integrata di 2 g/die di **calcio** è stata proposta quale trattamento profilattico della gestosi. A oggi, purtroppo, non si dispone di studi clinici controllati che ne permettano una sicura valutazione.

Nelle donne a più alto rischio di gestosi, comunque, la **dieta** deve essere osservata in maniera più rigida rispetto alla gravida normale.

Tenendo presente che una donna aumenta di circa 12 kg nell'arco della gravidanza, l'apporto calorico non deve superare le 2200 calorie/1,73 m², non deve essere inferiore alle 1800 calorie/1,73 m² e deve essere ben distribuito nell'arco della giornata. L'apporto proteico dovrà essere di 1 g/kg/die, mentre quello sodico e quello liquido devono essere mantenuti normali per permettere un'espansione fisiologica del volume ematico. La restrizione dietetica di sodio deve essere evitata con la stessa convinzione con cui era imposta in precedenza perché essa, determinando un incremento dell'ipovolemia, accentua l'ischemia uteroplacentare. Infatti, studi clinici hanno dimostrato che l'insorgenza della gestosi è maggiore nelle gravide normali tenute a regime asodico che in quelle a dieta libera. Infine, è necessario integrare la dieta con acido folico, vitamina B₁₂, magnesio (320 mg/die), calcio (2 g/die) e ferro. Devono essere evitati gli alcolici e il fumo e deve essere consigliato un maggiore riposo a letto, possibilmente in decubito laterale sinistro. Il decubito laterale sinistro, facilitando il ritorno venoso del sangue dagli arti inferiori al cuore, aumenta la portata cardiaca e migliora il flusso plasmatico renale e, conseguentemente, la diuresi.

La **terapia** della gestosi deve prefiggersi due scopi:

1. ridurre i fattori di rischio materno;
2. aumentare le percentuali di sopravvivenza fetale; infatti, l'obiettivo principale deve essere la comune sopravvivenza della madre e del feto.

Il trattamento ambulatoriale di una paziente con gestosi deve essere evitato in quanto potrebbe risultare fatale sia per la madre sia per il feto. Il sospetto di una gestosi impone l'**immediata ospedalizzazione** della paziente per ridurre il rischio di convulsioni e di sofferenza fetale. In generale, la prima valutazione che deve essere compiuta, possibilmente in un centro specializzato di patologia ostetrica dotato di un'unità intensiva neonatologica, è la verifica della maturità fetale. Se la gravidanza è vicina al termine e la maturità fetale è adeguata, il trattamento di prima scelta deve essere l'**induzione del parto**. In caso contrario, se le condizioni cliniche della madre lo consentono, si dovrebbe procrastinare l'induzione del parto fino al raggiungimento di una maturità fetale compatibile con la vita. In questi casi il riposo assoluto a letto della gestosica in decubito laterale sinistro deve essere prescritto e non consigliato. Se compaiono i segni di un'incipiente eclampsia (ipereflessia, cefalea, dolore epigastrico), se la pressione arteriosa non è controllabile, se aumentano i valori sierici di creatinina, di urea e di acido urico o delle transaminasi, se vi sono i segni di uno stato di coagulazione disseminata o di sofferenza fetale, il trattamento d'elezione deve essere l'immediata induzione del parto. Se sono presenti i segni dell'eclampsia (convulsioni) deve essere somministrato il **solfato di magnesio** per via parenterale in associazione a benzodiazepine, barbiturici o clorpromazina, antipertensivi (sali di diazossido e clonidina) e intubazione tracheale.

Il **trattamento dell'ipertensione arteriosa** differisce a seconda dell'entità dello stato ipertensivo. Comunque è necessario premettere che nella donna gravida precedentemente ipertesa le misure profilattiche da consigliare, per prevenire l'insorgenza di un quadro gestosico, sono il riposo assoluto a letto in decubito laterale sinistro e il ricovero dopo la 32^a settimana di gestazione in una divisione di patologia ostetrica che si avvalga delle consulenze specialistiche del rianimatore, del nefrologo e del puericultrice e che sia dotata di un'unità intensiva neonatologica. Le stesse indicazioni terapeutiche devono essere osservate nella gestosi con ipertensione arteriosa moderata (160/100 mmHg) in quanto il riposo assoluto, favorendo la diuresi, migliora i valori pressori. Il trattamento antipertensivo deve essere prescritto solo se la pressione arteriosa sistolica supera i 160 mmHg e quella diastolica i 90 mmHg. In questi casi occorre evitare che la terapia antipertensiva causi:

- a) la riduzione del flusso sanguigno uteroplacentare;
- b) l'esposizione del feto agli effetti tossici;
- c) l'interferenza sulla motilità uterina.

Per evitare una riduzione del flusso sanguigno uteroplacentare, i valori della pressione arteriosa minima non devono scendere al di sotto dei 90-100 mmHg.

Il farmaco di prima scelta è l'**idralazina** che, essendo un vasodilatatore, migliora il flusso sanguigno placentare e renale; essa, inoltre, difficilmente attraversa la barriera placentare e pertanto non è tossica per il feto. Il dosaggio varia sensibilmente da paziente a paziente (50-300 mg/die) ed è, quindi, molto soggettivo.

Se la pressione arteriosa non è controllabile con l'idralazina si può aggiungere l' **α -metildopa** in quantità variabile da 250 a 4000 mg/die. L' α -metildopa, pur attraversando la barriera placentare, non provoca effetti tossici sul feto. A oggi, è il farmaco più sicuro ed efficace, come dimostrato da trial controllati e da studi di follow-up a 7,5 anni di bambini nati da madri trattate con α -metildopa.

Recentemente la sempre minore disponibilità di idralazina, tolta dal commercio per i suoi effetti *lupus-like*, ha necessariamente spinto il medico all'uso di altre sostanze antipertensive quali i calcioantagonisti, i β -bloccanti e gli antagonisti recettoriali α - e β -adrenergici.

I farmaci β -bloccanti, quali l'**atenololo** e il **metoprololo**, sembrano essere efficaci e sicuri solo nelle ultime settimane gestazionali. Infatti, un ritardo di crescita fetale è stato osservato nel I e II

trimestre di gravidanza. Inoltre, non bisogna dimenticare che sono stati riportati casi di bradicardia e sofferenza fetale.

I calcioantagonisti come la *nifedipina* (30-60 mg/die) sono risultati sicuri ed efficaci, sebbene casi di ipotensione materna grave siano stati riportati in pazienti trattate contemporaneamente con solfato di magnesio. I *sali di diazossido* a basse dosi (30 mg per volta) possono essere somministrati nei casi di ipertensione resistente. Il nitroprussiato di sodio deve essere evitato in quanto determina morte fetale.

Il *labetalolo*, antagonista recettoriale α - e β -adrenergico, sembra essere efficace e sicuro quanto l' α -metildopa, sebbene a oggi manchino studi di follow-up di bambini nati da madri trattate con questo farmaco. Inoltre, non va dimenticato che in alcuni casi il labetalolo può risultare epatotossico per la madre.

Non devono essere somministrati la reserpina, in quanto provoca una congestione delle vie aeree del feto con anossia alla nascita, né i *ganglioplegici*, che per il loro lungo periodo d'azione interferiscono con i farmaci anestetici.

Allo stesso modo *devono essere evitati i diuretici*, che possono provocare o accentuare un'ipovolemia con conseguente ischemia uteroplacentare e insufficienza renale funzionale. Inoltre alcuni diuretici, come i tiazidici, sono risultati tossici per il feto in quanto, attraversando la barriera uteroplacentare, provocano un'emolisi o una piastrinopenia nel neonato. Nella madre, inoltre, essi incrementano l'uricemia, che è uno degli indici umorali precoci di gestosi. La furosemide può essere somministrata solo nei casi in cui è presente una pressione venosa centrale elevata.

Anche *gli ACE-inibitori devono essere evitati* in quanto determinano oligoidramnios, insufficienza renale neonatale e morte fetale in diverse specie animali.

GESTOSI O PREECLAMPSIA

Definizione

Sindrome clinica che compare nel III trimestre di gravidanza ed è caratterizzata da edema, proteinuria e ipertensione arteriosa.

Eziopatogenesi

Compare più frequentemente in primipare attempate, con gravidanza gemellare, diabetiche, gravide e con precedenti anamnestici di nefropatia, ipertensione arteriosa e patologia autoimmune.

Ipovolemia → ischemia placentare → liberazione di sostanze vasopressorie → ridotta attività del sistema RAA → ridotto flusso sanguigno uteroplacentare → alterazione della bilancia delle sostanze vasoattive (ossido nitrico, prostaciclina/endotelina, trombassano) → liberazione di sostanze trombofile dalla placenta → stato latente di coagulazione intravascolare disseminata.

Disfunzione endoteliale sistemica.

Sintomatologia

Edema.

Ipertensione arteriosa.

Proteinuria.

Ritardo di accrescimento del feto.

Nelle forme gravi:

- cefalea, disturbi visivi (mosche volanti, fosfeni, fotofobia, diplopia, cecità assoluta), oliguria e incremento della creatinemia, coagulopatia intravascolare disseminata;
- sindrome HELLP (danno epatocellulare, subittero, incremento delle transaminasi e dell'LDH, anemia emolitica);
- eclampsia: disturbi visivi e convulsioni;
- MEF.

(segue)

(continua)

Diagnosi

Pressione diastolica 90 mmHg, pressione sistolica 140 mmHg.

Segni di scompenso cardiaco congestizio all'ECG.

Fundus oculi: retinopatia ipertensiva.

Proteinuria 300 mg/die o 100 mg/dl.

Dati di laboratorio

Riduzione del FGR e della FRP.

Proteinuria lieve o grave.

Iperuricemia, ipocalciuria, elevati livelli sierici di immunocomplessi, riduzione dei livelli di antitrombina III.

Terapia

Dieta con apporto calorico 1800-2200 kcal/1,73 m², proteine 1 g/kg/die, normale apporto di sodio.

Controllo della pressione arteriosa.

Riposo assoluto con preferenziale decubito laterale sinistro.

Terapia antipertensiva (idralazina, α -metildopa, nifedipina o labetalolo).

Evitare la somministrazione dei diuretici e degli ACE-inibitori.

Episodio eclamptico: benzodiazepine, barbiturici, clorpromazina, solfato di magnesio, intubazione tracheale, antipertensivi (sali di diazossido o clonidina).

Induzione del parto.

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

V. Montinaro, G.S. Netti, L. Gesualdo

INTRODUZIONE

L'insufficienza renale acuta (IRA) è una *condizione morbosa caratterizzata da una rapida riduzione della funzione renale conseguente ad alterazioni strutturali o funzionali dei reni*.

Le alterazioni fisiopatologiche e cliniche si realizzano in un periodo variabile da alcune ore ad alcuni giorni e sono generalmente reversibili.

I principali aspetti clinici dell'IRA sono:

1. l'aumento in circolo dei cataboliti azotati (*iperazotemia, ipercreatininemia*);
2. la contrazione della diuresi al di sotto di 400 ml al giorno (*oliguria*) fino alla completa scomparsa dell'emissione di urina (*anuria*).

Dal punto di vista eziopatogenetico con il termine di IRA si descrivono tre diverse situazioni:

1. **IRA prerenale:** non dipende direttamente da alterazioni macro- o microscopiche del parenchima renale, ma è causata da *condizioni patologiche sistemiche* che determinano una riduzione della perfusione renale.
2. **IRA postrenale:** è associata a malattie delle vie escretrici urinarie, caratterizzate da *ostacolo meccanico al deflusso dell'urina*.
3. **IRA organica o intrinseca:** è causata da *alterazioni di uno o più dei componenti del parenchima renale* (glomeruli, tubuli, vasi, interstizio).

La definizione di IRA è stata oggetto di ampio dibattito negli ultimi anni, poiché nei vari studi sono stati usati criteri diversi per definire la comparsa di IRA. La Società Americana di Nefrologia ha istituito nel 2004 un gruppo di studio sull'IRA che ha ridefinito questa condizione come "danno renale acuto" (*acute kidney injury, AKI*) per comprendere tutti quegli stati patologici caratterizzati da una riduzione della funzione renale. Secondo altri Autori è più appropriato usare il termine di AKI per le forme meno gravi e continuare a usare la denominazione di IRA per le situazioni più avanzate che richiedono terapia dialitica. Sono stati anche proposti alcuni schemi classificativi e di stadiazione dell'IRA. Quello meglio articolato proviene da un Network multidisciplinare (AKI Network) e prevede la definizione di AKI (Tab. 12.1).

Inoltre è contemplata una diversificazione in 3 stadi di gravità progressiva (Tab. 12.2).

Questi schemi classificativi necessitano ovviamente di una validazione clinica ed epidemiologica per poter poi implementare l'approccio terapeutico alle diverse forme di IRA.

Tabella 12.1 Definizione di *acute kidney injury* (AKI) secondo l'AKI Network

Una brusca riduzione (entro 48 h) della funzione renale definita da un incremento assoluto dei valori di creatininemia $\geq 0,3$ mg/dl, un incremento percentuale della creatininemia $\geq 50\%$ (1,5 volte rispetto al basale), o una riduzione della diuresi (oliguria definita come emissione di urine $< 0,5$ ml/kg peso corporeo/h per > 6 h).

Tabella 12.2 Stadiazione dell'AKI secondo l'AKI Network

Stadio	Criterio della creatininemia	Criterio della diuresi
1	Incremento della creatininemia $\geq 0,3$ mg/dl o incremento dei valori basali di creatininemia compreso tra il 150 e il 200% (1,5 – 2 volte)	$< 0,5$ ml/kg/h per > 6 h
2	Incremento della creatininemia rispetto ai valori basali compreso tra il 200 e il 300% (2-3 volte)	$< 0,5$ ml/kg/h per > 12 h
3	Incremento della creatininemia rispetto al valore basale $> 300\%$ (> 3 volte) o creatininemia $\geq 4,0$ mg/dl con un incremento acuto	$< 0,3$ ml/kg/h per 24 h o anuria per 12 h

Epidemiologia

L'**incidenza** dell'IRA nei paesi occidentali varia nei diversi studi da circa 200 a più di 600 casi per milione per anno. Essa interessa prevalentemente pazienti ospedalizzati; una percentuale variabile tra il 2 e il 7% di tutti i pazienti ricoverati per malattie mediche o chirurgiche va incontro a IRA. Le forme di IRA acquisite in comunità sono all'incirca l'1% di tutti i casi ricoverati in ospedale. I pazienti ospedalizzati che sviluppano IRA presentano tipicamente un'età media superiore (> 70 anni) rispetto a quelli che non la sviluppano (< 60 anni); poco più del 50% dei casi è dovuto a IRA da probabile necrosi tubulare acuta, mentre l'IRA prerenale incide per circa il 35% dei casi; infine, le forme ostruttive e da nefropatie parenchimali non superano il 10-15% dei casi. Incrementi anche modesti della creatinina sierica (0,4-0,5 mg/dl) durante l'ospedalizzazione sono associati a un aumento di circa il 70% del rischio di morte.

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA PRERENALE

L'IRA prerenale è una *forma funzionale*, determinata da squilibri circolatori che provocano una riduzione significativa del flusso ematico renale senza alcuna evidenza di danno strutturale. Si tratta in genere di una condizione transitoria che regredisce prontamente dopo il ripristino di una perfusione renale sufficiente.

Eziopatogenesi e fisiopatologia

Il gradiente pressorio tra i capillari glomerulari e lo spazio urinario della capsula di Bowman rappresenta il principale fattore che determina la filtrazione glomerulare. La pressione dei capillari glomerulari dipende dal flusso ematico attraverso l'arteriola afferente e dalle resistenze delle arteriole afferente ed efferente. Un'ottimale perfusione renale riveste quindi notevole importanza. Il letto vascolare renale è in grado di modificare le resistenze arteriolarie (specie delle arteriole afferenti glomerulari) autonomamente rispetto ai fattori di controllo del circolo sistemico. Riduzioni della pressione arteriosa sistemica sono compensate da una vasodilatazione dell'arteriola afferente, che garantisce, in tal modo, un'aumentato afflusso di sangue al glomerulo e il mantenimento di un gradiente pressorio ottimale. I fattori umorali implicati nella vasodilatazione dell'arteriola afferente sono la prostaciclina e l'ossido nitrico. Comunque, tale autoregolazione renale è efficace fino a valori pressori sistolici di 80 mmHg. Al di sotto di tale soglia la produzione di agenti vasocostrittori endogeni determina un aumento delle resistenze delle arteriole afferenti e, di conseguenza, una brusca caduta della pressione capillare e della filtrazione glomerulare (Fig. 12.1).

La presenza di condizioni preesistenti, quali età avanzata, aterosclerosi, ipertensione arteriosa, nefropatia cronica, compromettono la capacità dell'arteriola afferente di rilassarsi. Inoltre, l'assunzione di farmaci antinfiammatori non-steroidi o inibitori della ciclo-ossigenasi-2, attraverso il blocco della sintesi delle prostaglandine, inibiscono la riduzione delle resistenze arteriolarie afferenti. Situazioni cliniche come l'ipercalcemia, l'assunzione di inibitori della calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) o i mezzi di contrasto radiologico agiscono direttamente aumentando il tono dell'arteriola afferente. Infine, i farmaci antagonisti recettoriali dell'angiotensina II o gli ACE inibitori ostacolano l'azione vasocostrittiva dell'angiotensina II sull'arteriola effe-

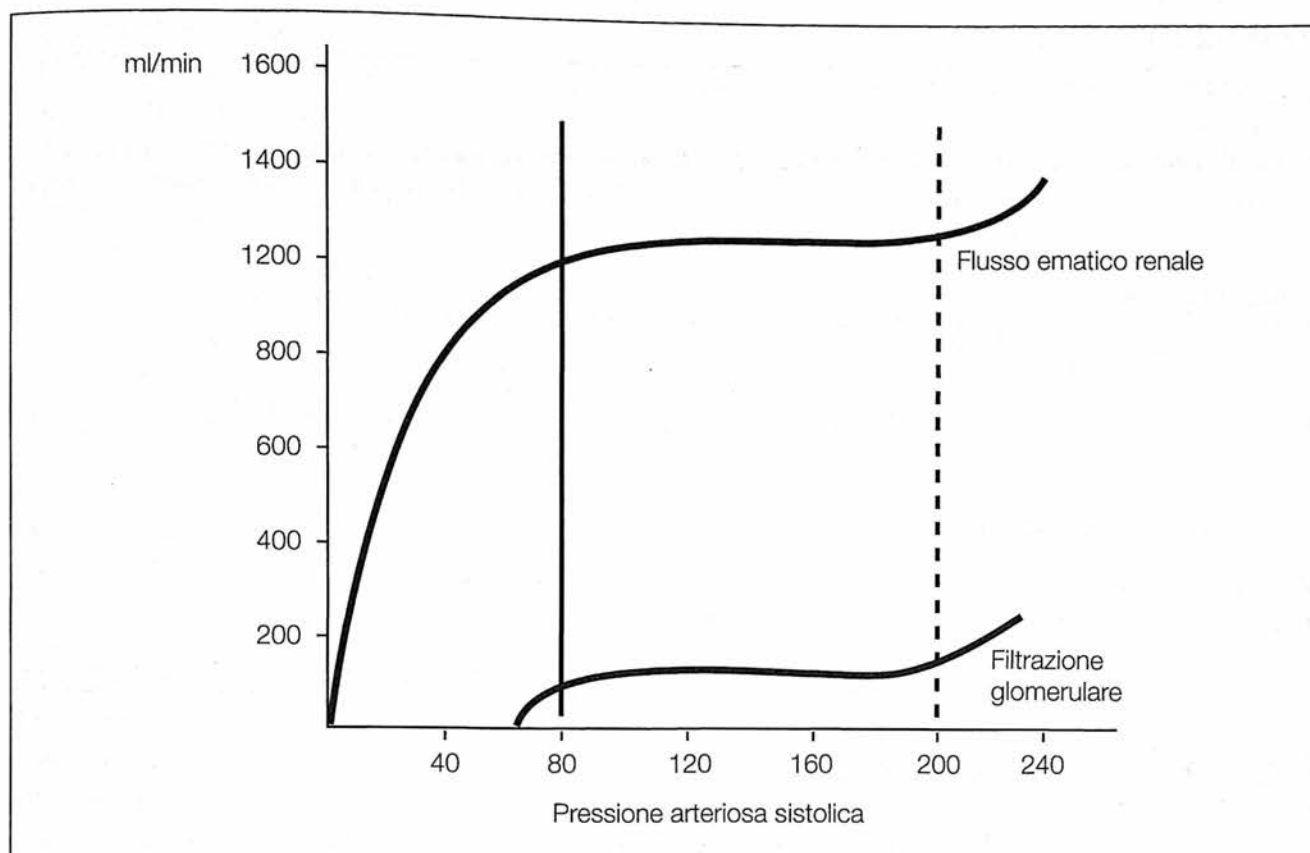


Figura 12.1 Autoregolazione renale.

rente. Tutte queste condizioni interferiscono con un efficace meccanismo di autoregolazione renale e predispongono allo sviluppo di IRA funzionale anche senza riduzioni importanti della pressione arteriosa sistemica (sistolica >100 mmHg).

Gli stati di ipoperfusione renale inducono delle alterazioni fisiopatologiche che sono finalizzate alla conservazione di acqua e sodio e al ripristino di un volume circolante efficace. Aumenta quindi il riassorbimento di acqua e sodio e, in maniera passiva, dell'urea. Un ruolo importante in questi meccanismi adattativi è giocato dall'ADH, rilasciato su base non osmotica dall'ipofisi, che media l'aumentato riassorbimento di acqua e probabilmente dell'urea nel dotto collettore per aumentata espressione del trasportatore di questa molecola.

Le **cause** dell'IRA prerenale sono illustrate nella tabella 12.3. La **ridotta perfusione renale** da **ipovolemia** è il momento patogenetico principale e può dipendere da perdita di sangue in toto per emorragie, perdita di plasma per ustioni o perdita di liquidi composti da acqua e sali come nelle disidratazioni. In alcuni casi non c'è una perdita all'esterno di liquido extracellulare, ma un sequestro di questo in un "terzo spazio" dal quale risulta difficile, per vari meccanismi patogenetici, lo scambio con il liquido extracellulare dell'organismo. Ne consegue una **riduzione del volume di sangue efficace**, cioè quella parte rilevata dai barocettori carotidei e aortici. La sindrome nefrosica è una condizione morbosa che può determinare ipoperfusione renale con quest'ultimo meccanismo, laddove la marcata ipoalbuminemia, determinando una notevole riduzione della pressione oncotica plasmatica, provoca una redistribuzione dell'acqua intravascolare nel compartimento extravascolare.

Un secondo gruppo di cause rilevanti è rappresentato da **malattie cardiache** che possono interessare il miocardio, l'endocardio o il pericardio, tutte accomunate da uno stato di bassa gittata cardiaca. L'**insufficienza circolatoria periferica** invece è tipica degli stati morbosi caratterizzati da **riduzione delle resistenze vascolari** nel letto circolatorio sistemico. Appartengono a questo gruppo

Tabella 12.3 Cause di IRA prerenale**Ipovolemia**

- Emorragie
- Perdita di plasma e liquidi (ustioni, eccessivo uso di diuretici, vomito e diarrea, insufficienza corticosurrenalica)
- Sequestro di liquido extracellulare in "terzo spazio" (pancreatite acuta, occlusione intestinale, sindrome nefrosica, cirrosi scompensata)

Malattie cardiache

- Scompenso cardiaco congestizio e cardiomiopatia dilatativa
- Infarto del miocardio
- Aritmie
- Tamponamento cardiaco
- Endocardite

Ridotte resistenze vascolari

- Sepsi
- Sindrome epatorenale
- Eccessivo uso di vasodilatatori (nitriti, farmaci antipertensivi)

Ipoperfusione renale locale

- Stenosi dell'arteria renale (aterosclerosi, displasia fibromuscolare)
- Ipertensione maligna

condizioni cliniche quali la sepsi e la sindrome epatorenale. La presenza di stenosi dell'arteria renale superiore al 70% mono- o bilaterale può indurre un'ipoperfusione renale, specie se si è ottenuta una eccessiva correzione dell'ipertensione arteriosa e/o l'impiego di farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina, la cui attivazione in queste condizioni garantisce un'efficiente compenso sul rene non stenotico.

Sintomatologia

Il sintomo principale dell'IRA prerenale è l'**oliguria** (<400 ml/die), associata all'emissione di urine ad alto peso specifico (>1020) e iperosmotiche. Lo stato di ipovolemia da disidratazione o perdita di sangue o plasma si manifesta clinicamente con **ipotensione ortostatica e tachicardia, secchezza delle mucose e della cute**. Quando il meccanismo dell'autoregolazione renale è alterato, può anche mancare una franca ipotensione.

Nelle condizioni di disidratazione si associano frequentemente **alterazioni elettrolitiche** quali iponatriemia (**disidratazione ipotonica**), caratterizzata da **sintomi neurologici** (cefalea, vomito, sonnolenza) per passaggio di acqua libera nel compartimento intracellulare del SNC o, in alternativa, ipernatriemia (**disidratazione ipertonica**), causa di **sete intensa**.

Esami di laboratorio

L'aumento rapido dei livelli plasmatici di creatinina rappresenta il marcatore laboratoristico specifico per porre diagnosi di IRA. L'**ipercreatininemia** è direttamente legata alla riduzione del volume di filtrazione glomerulare. L'**iperazotemia** è determinata sia dalla ridotta capacità escretiva dei reni, sia da un incremento del riassorbimento dell'urea associata passivamente all'aumentato riassorbimento del Na⁺. L'**aumento del rapporto azotemia/creatininemia** dal normale valore di 20-30:1 a 50:1 e oltre, è un segno caratteristico dell'IRA prerenale.

La **concentrazione urinaria di Na⁺** è notevolmente ridotta (<10-20 mEq/l), da un lato per un meccanismo di conservazione di questo ione, che rappresenta il principale regolatore della pressione osmotica del liquido extracellulare; dall'altro perché la funzione tubulare è integra, diversamente da quanto avviene nell'IRA su base organica da necrosi tubulare acuta (vedi oltre). Il peso specifico dell'urina è relativamente elevato, in genere superiore a 1020.

Decorso e terapia

L'IRA su base funzionale tende in genere a regredire spontaneamente quando migliorano le condizioni di perfusione renale.

La **terapia** deve mirare a ristabilire un efficace apporto ematico al rene contrastando la causa iniziale dell'IRA.

Si devono usare, quindi: **corticosteroidi** e **catecolamine** nei casi di marcata ipotensione o con collasso circolatorio; le **emotrasfusioni** o le **infusioni di plasma** nelle gravi emorragie e ustioni; le **soluzioni saline** nei casi con disidratazione. Nelle situazioni in cui l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei o antipertensivi che interferiscono con il sistema renina-angiotensina rappresenta una concausa dell'IRA prerenale, si dovrà interrompere la somministrazione di questi farmaci. L'impiego della dopamina a basse dosi (1-3 µg/kg peso corporeo/ min) è motivata dall'azione selettiva sui recettori dopaminergici renali, la cui stimolazione provoca una vasodilatazione del letto arteriolare renale. Per quanto ampiamente diffusa nella pratica clinica, non è stato dimostrato essere sicuramente efficace.

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA POSTRENALE

Anche in questa forma non vi è una primitiva sofferenza del parenchima renale. L'accumulo dei cataboliti azotati si realizza per **ostruzione all'eliminazione urinaria, aumento della pressione idrostatica** nel sistema escretore in senso ascendente fino al lume tubulare e lo spazio di Bowman e riduzione fino all'**annullamento del gradiente pressorio transglomerulare** e, conseguentemente, dell'ultrafiltrazione glomerulare.

Eziopatogenesi

L'ostruzione delle vie urinarie può stabilirsi per cause diverse, quali la **calcolosi renale** (specialmente nei soggetti con rene unico) e le **neoplasie** del tratto urinario e della piccola pelvi. Nei maschi anziani assume particolare importanza l'**ipertrofia prostatica**. Cause meno comuni sono rappresentate da: **fibrosi retroperitoneale idiopatica, stenosi cicatriziali** da processi infiammatori cronici della piccola pelvi, emorragie urinarie con formazione di coaguli e **stenosi dell'uretra** (Tab. 12.4).

Quando si instaura l'ostruzione urinaria, la pressione a monte aumenta determinando una **dilatazione delle vie escretrici fino alla pelvi e ai calici** (idronefrosi). L'aumento di pressione nei tubuli renali provoca una riduzione del gradiente pressorio attraverso la barriera di filtrazione glomerulare con conseguente **riduzione del volume del filtrato**.

L'ostruzione delle vie urinarie induce delle alterazioni emodinamiche renali mediate da fattori locali. Inizialmente si osserva una risposta simile a quella evocata dal feedback tubulo-glomerulare ovvero una vasodilatazione dell'arteriola afferente glomerulare con aumento della pressione capillare. Ma questa risposta ben presto lascia il posto a una vasocostrizione dell'arteriola afferente con il risultato che 24 ore dopo l'instaurarsi

Tabella 12.4 Cause di IRA postrenale

-
- Calcolosi renale
 - Neoplasie urinarie o extraurinarie
 - Ipertrofia prostatica
 - Fibrosi retroperitoneale idiopatica
 - Stenosi cicatriziali da flogosi croniche della pelvi
 - Emorragie retroperitoneali
 - Presenza di coaguli nelle vie urinarie
 - Stenosi dell'uretra (valvole congenite, stenosi cicatriziali, fimosi)
-

dell'ostruzione generalmente la portata plasmatica renale si riduce del 40-70%; pertanto queste modificazioni emodinamiche contribuiscono significativamente alla riduzione del filtrato glomerulare. L'ostruzione urinaria, inoltre, altera le funzioni tubulari per quanto attiene il trasporto di sodio, potassio e idrogenioni. Infine, viene compromessa la capacità di concentrare e diluire l'urina.

Se la rimozione dell'ostacolo è pronta, si osserva una rapida ripresa funzionale. È tipico del periodo post-obstruttivo un aumento della diuresi con franca poliuria (4-20 litri/die) che, se non corretta con la giusta somministrazione di liquidi per via entrale o parenterale, può determinare disidratazione. Inoltre, nella fase post-obstruttiva si osserva spesso un'acidosi tubulare renale con iperkaliemia e ipercloremia per un difetto di escrezione di idrogenioni a livello del dotto collettore.

Viceversa, se l'ostruzione non viene rimossa prontamente, si instaurano alterazioni patologiche renali tipiche della nefropatia ostruttiva, caratterizzate da atrofia e dilatazione tubulare, infiltrato leucocitario interstiziale e alterazioni sclerotiche glomerulari e vascolari. In queste condizioni si possono sovrapporre infezioni e il quadro, quindi, può assumere l'aspetto della pielonefrite cronica. Altra complicanza meno comune è la necrosi papillare acuta.

Sintomatologia

L'IRA postrenale può avere un *esordio brusco o subdolo* a seconda della rapidità con la quale si instaura l'ostruzione. Un'ostruzione completa e rapida comporta un'anuria con ingrandimento dei reni che possono essere percepiti alla palpazione bimanuale delle logge renali. In questo caso si hanno anche dolori lombari a tipo colico. Nelle ostruzioni basse, per esempio da ipertrofia prostatica, è comune il riscontro palpatorio di globo vescicale.

Diagnosi

La diagnosi di IRA postrenale si basa sulla dimostrazione dell'ostruzione urinaria. Verranno quindi attentamente valutate le notizie anamnestiche di calcolosi renale o patologia prostatica.

Indagini strumentali utili a documentare l'ostruzione e le dimensioni dei reni sono l'*ecografia renale* e la *radiografia diretta dell'addome* (quest'ultima permette di evidenziare la presenza di calcoli radio-opachi). Informazioni particolareggiate sulla sede dell'ostacolo e il grado d'ostruzione si possono avere con la *pielografia ascendente*. La *tomografia computerizzata* (TC) risulta utile soprattutto nelle forme neoplastiche o dovute a fibrosi retroperitoneale. La risonanza magnetica con la possibilità dell'impiego del mezzo di contrasto specifico anche nelle forme di severa ostruzione, permette un'accurata visualizzazione morfologica delle vie escretrici urinarie e la localizzazione della sede dell'ostacolo.

Terapia

La terapia è fondamentalmente finalizzata a rimuovere l'ostacolo, per lo più con *interventi chirurgici* sia palliativi sia definitivi o con *manovre endoscopiche* (come nel caso di calcoli ureterali prossimi allo sbocco in vescica).

Quando l'IRA è molto grave e le condizioni generali del paziente sono compromesse, si può ricorrere ad alcune sessioni di *emodialisi* con lo scopo di migliorare le alterazioni biochimico-metaboliche connesse con l'IRA e preparare così il paziente al successivo intervento chirurgico.

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA ORGANICA

L'IRA organica o intrinseca si instaura quando *fattori patogenetici di diversa natura determinano lesioni renali istopatologicamente documentabili*. L'IRA organica complica frequentemente la sepsi (20-50% dei casi a seconda della gravità del quadro clinico) o il decorso postoperatorio (20-25% di tutti i casi di IRA in ambiente ospedaliero). La terza causa più comune di IRA organica è quella associata alla nefropatia acuta da mezzo di contrasto iodato. Diversi farmaci o sostanze esogene possono determinare un deterioramento della funzione renale per un'azione nefrotossica diretta sul tubulo renale.

Tabella 12.5 Malattie associate a IRA organica**Necrosi tubulare acuta**

- Sepsi
- Ipoperfusione renale
- Nefropatia da mezzo di contrasto
- Nefrotossine

Glomerulonefriti

- a) Primitive
 - Postinfettiva
 - Rapidamente progressiva
- b) Secondarie
 - LES
 - Crioglobulinemia
 - Porpora di Schönlein-Henoch
 - Altre

Malattie vascolari del rene

- Vascoliti
- Sindrome emolitico-uremica
- Ipertensione maligna

Ostruzione intratubulare

- Mieloma multiplo
- Nefropatia uratica
- Nefropatia ipercalcemica

Nefrite tubulo-interstiziale da farmaci**Pielonefrite (con o senza necrosi papillare)****Necrosi corticale bilaterale**

Il comune substrato istopatologico di tutte queste condizioni è rappresentato dalla **necrosi tubulare acuta** (NTA). Molte altre condizioni morbose, tuttavia, possono indurre l'IRA organica (Tab. 12.5). Essa si può manifestare in corso di **nefropatie primitive o secondarie** quali la glomerulonefrite acuta, la glomerulonefrite rapidamente progressiva, varie forme di malattie vascolari del rene e la nefrite interstiziale acuta. Quest'ultima è spesso causata da meccanismi immunologici scatenati da farmaci quali gli antinfiammatori non steroidei, la cimetidina, la difenilidantoina (fenitoina), l'ampicillina e la rifampicina.

Il quadro clinico dell'IRA organica è più imponente della forma funzionale, spesso richiede la terapia sostitutiva renale ed è gravato da un'alta mortalità.

Eziopatogenesi e fisiopatologia

La NTA rappresenta la condizione patologica che più frequentemente è responsabile di IRA organica (circa 85% dei casi). L'ischemia renale e l'azione nefrotossica di sostanze esogene o endogene sono i fattori eziologici responsabili della necrosi tubulare; con una certa frequenza questi due fattori sono associati.

L'ischemia renale si instaura in condizioni di ipoperfusione protratta. Diversamente dall'IRA funzionale, in cui la riduzione della perfusione è di modesta entità e temporanea, nella NTA si ha una **brusca e protratta riduzione dell'apporto ematico con alterazioni dell'emodinamica renale**. Il flusso ematico renale è ridotto del 30-50%, sebbene questa riduzione interessi sia la corticale sia la midollare, l'effetto ischemico si manifesta prevalentemente nella midollare, nella parte esterna, una zona del rene normalmente esposta a una certa ipossia fisiologica. Si riscontra anche una congestione dei capillari peritubulari a questo livello. Nella midollare esterna sono presenti il segmento S3 del tubulo prossimale e l'ansa spessa ascendente midollare di Henle: porzioni del tubulo renale interessate da intensi processi riassorbitivi che richiedono un'elevata generazione di energia cellulare in forma di ATP.

Nella fase di pieno sviluppo dell'IRA il letto vascolare renale è interessato da **vasocostrizione** per aumentata sensibilità delle cellule muscolari lisce a vari vasocostrittori quali angiotensina II, trombossano A2, prostaglandina H2, leucotrieni ed endotelina; inoltre concorre un'iperattività del sistema nervoso simpatico. Oltre ai fattori squisitamente emodinamici, dei **meccanismi patogenetici di natura infiammatoria** partecipano alla complessa fisiopatologia dell'IRA ischemica. Le cellule coinvolte sono le cellule epiteliali tubulari (espressione di molecole di adesione), endoteliali (rilascio di fattori permeabilizzanti vasali), leucociti e linfociti T (produzione di citochine infiammatorie e radicali dell'ossigeno). Il danno renale, inoltre, continua per qualche tempo dopo la ripresa di una perfusione adeguata, in conseguenza di meccanismi patogenetici legati alla

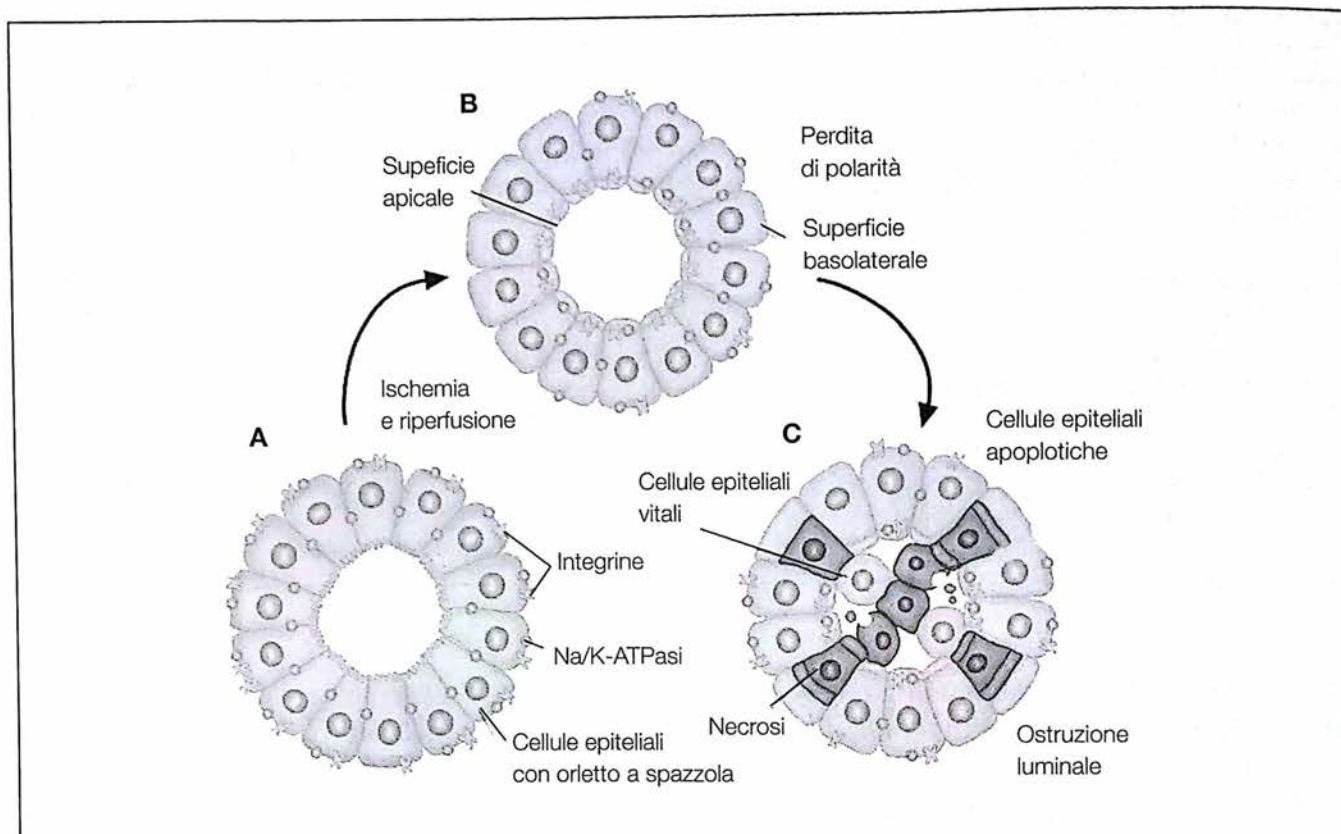


Figura 12.2 Alterazioni morfologiche che si verificano nella ischemia-riperfusione dei tubuli prossimali (da Thadhani et al. *New Eng. J. Med.* 334:1448-1460, 1996).

riperfusione che vede nella generazione di radicali dell'ossigeno e mantenimento dei fenomeni infiammatori il principale momento patogenetico.

La riduzione dell'apporto di O_2 alle cellule tubulari provoca delle alterazioni che partecipano alla patogenesi della NTA. Si osserva perdita dell'integrità del citoscheletro e della polarità cellulare con distruzione dell'orletto a spazzola, dislocazione delle molecole di membrana compresa la Na/K ATPasi e, infine, la necrosi e l'apoptosi. Le cellule danneggiate si distaccano dalla membrana basale, interagiscono con la proteina di Tamm-Horsfall formando dei cilindri granulosi e determinando l'ostruzione del lume tubulare (Fig. 12.2). L'esposizione di ampie zone di membrana basale tubulare non più rivestita dallo strato cellulare che funziona normalmente da barriera, induce il fenomeno della **retrodiffusione del filtrato glomerulare nell'interstizio**.

La riduzione del filtrato glomerulare renale in corso di NTA dipende da più meccanismi. Il feedback tubulo-glomerulare sembra giocare un ruolo centrale, attivato probabilmente dall'aumentata quantità di sodio che raggiunge il tubulo distale in conseguenza del ridotto riassorbimento di questo ione nel tubulo prossimale danneggiato. Tuttavia, l'effetto del feedback tubulo glomerulare è potenziato dall'ipersensibilità della arteriola afferente ai vasocostrittori (vedi sopra). Partecipano alla patogenesi della riduzione della filtrazione glomerulare anche l'occlusione del lume tubulare a opera delle cellule necrotiche e la retrodiffusione di filtrato nell'interstizio.

In casi di particolare gravità l'ischemia interessa anche la corticale con danno necrotico esteso e bilaterale; si associano delle alterazioni coagulative legate alla coagulazione intravascolare disseminata (CID) che provocano trombosi del microcircolo e dei capillari glomerulari (necrosi corticale bilaterale). Quest'ultima condizione si riscontra comunemente in corso di complicanze della gravidanza (**abruptio placentae**, placenta previa, aborto settico, preeclampsia grave).

L'**azione tossica di nefrotossine esogene o endogene** si può esplicitare anche per vasocostrizione renale, oltre che per tossicità diretta sull'epitelio tubulare. Le nefrotossine esogene sono rappresentate da alcuni farmaci (aminoglicosidi, alcune cefalosporine di prima generazione, farmaci antiulcerosi, alcuni chemioterapici, ciclosporina A, tacrolimus), anestetici fluorurati, mezzi di contrasto, solventi organici (glicole etilenico, tetra-

Tabella 12.6 Sostanze nefrotossiche che possono indurre necrosi tubulare acuta**Tossici esogeni**

a) Farmaci:

- Antimicrobici (aminoglicosidi, cefalosporine, vancomicina, sulfamidici, amfotericina, aciclovir, foscarnet)
- Anestetici fluorurati
- Antiulcerosi
- Chemioterapici (cisplatino, carboplatino, metotrexate, streptozocina)
- Immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus)

b) Mezzi di contrasto radiologico

c) Solventi organici (glicole etilenico, tetracloruro di carbonio)

d) Metalli pesanti (piombo, cadmio, mercurio, uranio, arsenico, bismuto)

e) Medicine erboristiche cinesi (acido aristolocico)

Tossici endogeni

- Mioglobina
- Emoglobina
- Acido urico
- Calcio
- Ossalato
- Catene leggere

cloruro di carbonio) e metalli pesanti (mercurio, arsenico, bismuto, cisplatino, piombo). Le sostanze nefrotossiche endogene, invece, sono rappresentate dalla mioglobina (rilasciata dai muscoli striati quando si verificano traumi estesi come nella *crush syndrome* e nella *rabdomiolisi*) o dall'emoglobina (liberata dagli eritrociti per emolisi massiva).

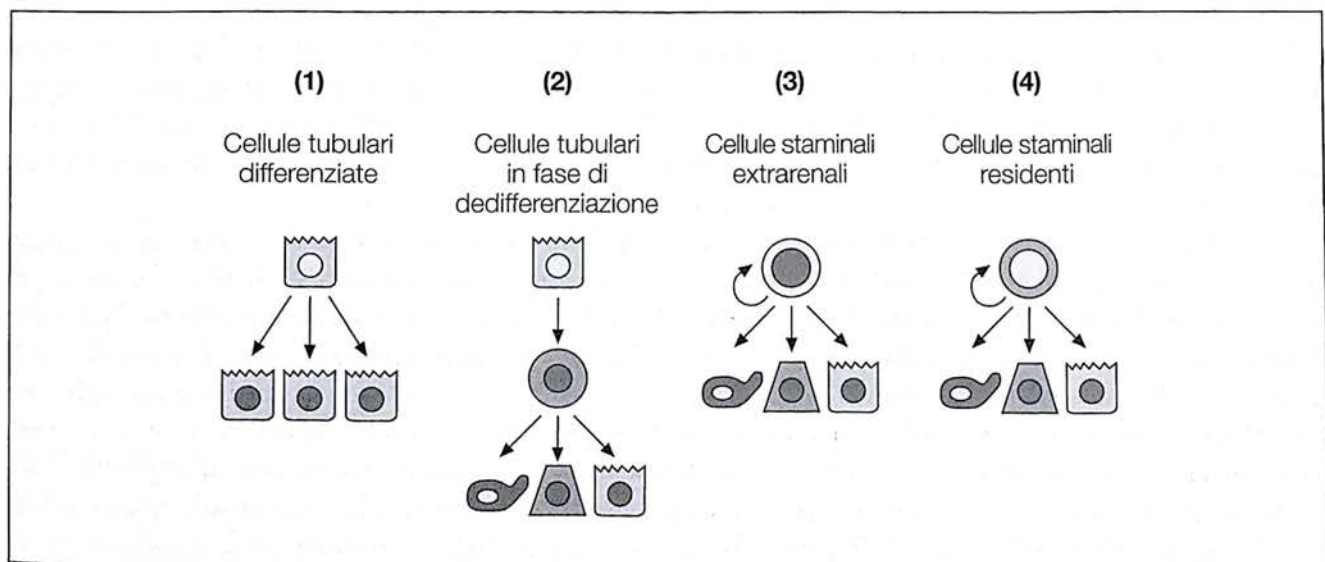
Queste sostanze agiscono mediante un meccanismo di vasocostrizione renale, precipitazione e ostruzione intratubulare e, infine, danno citotossico diretto sulle cellule del tubulo prossimale. Altre nefrotossine endogene sono l'**acido urico**, il **calcio** (ipercalcemie) e gli ossalati, che agiscono con meccanismi di ostruzione tubulare allorquando si verifichino le condizioni predisponenti alla loro precipitazione intratubulare (Tab. 12.6).

MECCANISMI DI RIPARAZIONE DEL DANNO RENALE ACUTO

Negli ultimi anni grande interesse hanno suscitato gli studi sui meccanismi di riparazione del danno renale acuto, anche nella prospettiva di sviluppare nuove terapie per le nefropatie acute e croniche.

Attualmente si ritiene che i possibili meccanismi coinvolti nel processo di rigenerazione renale siano quattro (Fig. 12.3). Questi meccanismi non si escludono a vicenda ed è verosimile che più di uno partecipi al processo di rigenerazione renale. I meccanismi proposti sono i seguenti:

1. cellule terminali completamente differenziate sarebbero in grado di proliferare e produrre cellule figlie identiche a se stesse;

**Figura 12.3** Possibili meccanismi coinvolti nel processo di rigenerazione renale.

2. cellule terminali completamente differenziate vanno incontro a un processo di dedifferenziazione, a cui segue la ridifferenziazione in diverse linee cellulari;
3. cellule staminali e precursori di origine extrarenale sono reclutati nel rene danneggiato e differenziano in più tipi di cellule mature o in un solo tipo cellulare;
4. cellule staminali multipotenti residenti nel rene possono generare tutti i tipi cellulari necessari per il ripristino dell'integrità del nefrone.

Nel primo caso, *più tipi di cellule differenziate devono essere reclutati per sostituire le varie componenti del nefrone*. È ormai noto che le cellule specializzate dei tubuli renali rappresentino una fonte di *regenerating kidney cells*. Queste cellule si trovano in uno stato di relativa quiescenza, con un tasso di replicazione molto basso. Dopo la perdita di una parte del parenchima renale, si assiste a un'ondata proliferativa proporzionale all'entità della perdita, che coinvolge sia il compartimento epiteliale che interstiziale del parenchima residuo. In effetti, la nefrectomia unilaterale comporta un'ipertrofia compensatoria del rene controlaterale, caratterizzata da un aumento della massa renale e della velocità di filtrazione glomerulare.

Il mediatore principale di questo processo è l'**HGF** secreto dalle cellule stromali, che esplica la sua azione con meccanismo endocrino, paracrino e autocrino. Le cellule epiteliali rispondono allo stimolo incrementando l'espressione del recettore specifico dell'HGF, c-Met. L'interazione HGF/c-Met sulla cellula tubulare attiva una cascata di segnali intracellulari che sono mitogenici e antiapoptotici. Questo meccanismo è, quindi, un evento chiave del fenomeno morfogenetico di rigenerazione e riflette l'importanza dell'interazione tra epitelio e mesenchima.

Il secondo meccanismo è un fenomeno analogo a quanto avviene nei processi di embriogenesi nel periodo nefrogenico. In particolare, le *cellule del tubulo prossimale* sono in grado di *dedifferenziare* in risposta a eventi lesivi. In corso di IRA indotta da ischemia e riperfusione, la riparazione del tubulo è mediata dalle cellule tubulari che confinano con la regione danneggiata, le quali perdono rapidamente l'orletto a spazzola e dedifferenziano verso un fenotipo più mesenchimale (*transizione epitelio-mesenchimale* o **TEM**). Questo processo è seguito dalla migrazione delle cellule dedifferenziate verso le regioni in cui la necrosi cellulare, l'apoptosi e il distacco delle cellule hanno denudato la membrana basale tubulare. In questa sede, esse proliferano ed, eventualmente, ridifferenziano in un fenotipo epiteliale, completando il processo di riparazione. I fattori di crescita che coordinano il processo di dedifferenziazione, migrazione, proliferazione ed, eventualmente, ridifferenziazione sono HGF, EGF (*epidermal growth factor*), IGF-1, ma anche TGF- β (*transforming growth factor- β*), PDGF e LIF.

La TEM costituisce un fondamentale passaggio del processo rigenerativo tubulare e sembra precedere il recupero dell'integrità tubulare. Tuttavia, la TEM nel rene adulto rappresenta anche uno dei momenti cruciali per il transdifferenziamento della cellula tubulare in miofibroblasto, la cellula effettrice della fibrosi renale. Quando la perdita di massa renale è massiva, la proliferazione osservata nel parenchima superstite è sostenuta soprattutto da fibroblasti e non porta ad alcun beneficio funzionale, bensì alla formazione di tessuto fibrocicatriziale. Se, invece, l'insulto è di modesta entità, i fibroblasti che derivano dal processo di dedifferenziazione, non producono collagene e si ridifferenziano in cellule epiteliali, contribuendo alla riparazione tubulare. I principali regolatori di questo processo sono **HGF** e **BMP-7** (*bone morphogenic protein-7*), i quali agiscono antagonizzando i fenomeni di fibrosi e favorendo le riepitelizzazione.

Un altro meccanismo coinvolto nel processo di rigenerazione renale si ritiene possa essere il reclutamento nel rene danneggiato di *cellule staminali e precursori di origine extrarenale* che differenziano in uno o più tipi cellulari. In letteratura sono presenti diversi lavori che dimostrano come cellule staminali ematopoietiche e mesenchimali derivate dal midollo osseo possano esercitare un effetto protettivo in corso di danno ischemico e alcune di esse sono anche in grado di integrarsi nel tubulo renale e di differenziare in cellule epiteliali, contribuendo alla riparazione renale. In particolare, le cellule staminali mesenchimali hanno destato un notevole interesse anche ai fini di un possibile impiego terapeutico, in quanto si sono dimostrate capaci di differenziare in diversi tipi cellulari e possono essere ottenute con relativa facilità. Tuttavia la *maggior quota della riparazione tubulare* deriva dalla proliferazione di *cellule renali endogene*, piuttosto che dall'incorporazione di cellule progenitrici circolanti.

Infine, il quarto possibile meccanismo proposto per spiegare il processo di rigenerazione renale postula

l'esistenza di *cellule staminali multipotenti residenti* nel rene in grado di generare tutti i tipi cellulari necessari per il ripristino dell'integrità del nefrone. Alla luce delle evidenze sperimentali acquisite più recentemente, si è ormai abbastanza certi che anche nel rene esista una nicchia di cellule staminali multipotenti. A differenza, però, dell'epitelio dell'intestino e dell'epidermide, che dispongono di un compartimento proliferativo ben distinto, a livello renale risulta difficile circoscrivere la zona dove queste cellule risiedono. Inoltre, l'assenza di marcatori specifici di superficie ne rende difficile l'individuazione e l'isolamento.

In letteratura sono descritti diversi approcci per evidenziare l'esistenza di cellule staminali renali. In particolare delle putative cellule staminali renali dovrebbero possedere le seguenti caratteristiche:

1. basso indice di proliferazione (capacità di trattenere la bromodesossitridina);
2. iperespressione di fattori trascrizionali tipici delle cellule embrionali (Oct-4);
3. positività per i marcatori di superficie comuni al mesenchima metanefrico (CD24) o ad altri tipi di cellule staminali adulte (CD133).

L'insieme dei lavori pubblicati ha evidenziato l'esistenza di cellule progenitrici in grado di rigenerare il danno renale acuto localizzate in diversi distretti del rene (papilla renale, interstizio corticale, capsula del Bowman). È verosimile che nel rene possano esistere almeno compartimenti di cellule staminali, uno localizzato nella corticale, e uno localizzato nella midollare. Questa ipotesi è congruente con l'osservazione che il rene adulto deriva dall'interazione di due strutture embriologicamente differenti, il mesenchima metanefrico e la gemma ureterale, e con l'assunto che le cellule staminali presenti nei tessuti adulti siano in realtà un pool di cellule che deriva direttamente dal progenitore embrionario che ha dato origine al tessuto differenziato.

Sintomatologia

L'esordio clinico dell'IRA organica avviene con l'*oliguria*, emissione di 100-200 ml di *urine brunastre* che sono *a basso peso specifico* (1010) e *ad alto contenuto di sodio* (>40 mEq/l). L'*azoturia* e la *creatininuria* sono anch'esse notevolmente ridotte e, di conseguenza, il rapporto urea urinaria/urea plasmatica scende dal normale valore di 30:1 a circa 5:1.

Anuria completa si può osservare nei casi di IRA associata a glomerulonefrite rapidamente progressiva, vasculite renale, necrosi corticale bilaterale. Viceversa, l'oliguria può anche mancare del tutto; in questi casi si riscontra un deterioramento progressivo della funzione renale con incremento della creatininemia, a fronte di una diuresi normale. Questo quadro tipicamente si osserva nell'IRA nefrotossica da farmaci.

Lo *studio del sedimento urinario* può orientare verso la patologia responsabile. Un sedimento caratterizzato da numerose cellule epiteliali di sfaldamento e detriti cellulari con presenza di cilindri granulari è altamente suggestivo dell'IRA organica da NTA. Una proteinuria nefrosica con numerose emazie nel sedimento deve orientare verso una nefropatia glomerulare. Il rilievo di numerosi globuli bianchi ed eventualmente cilindri contenenti eosinofili è interessante in quanto fa propendere per una nefrite interstiziale da farmaci.

La ridotta funzione renale determina la *ritenzione acuta idrosalina e dei cataboliti azotati*. L'accumulo di acqua e sali nell'organismo porta a una progressiva espansione del volume extracellulare e della volemia, aumento del peso corporeo ed *edema*, segni di stasi circolatoria polmonare (*rantoli ascoltibili alle basi e dispnea*); se insorge insufficienza cardiaca sinistra si può instaurare un *edema polmonare acuto*.

L'acidosi metabolica che spesso si associa a IRA (vedi oltre), induce un aumento della frequenza e della profondità degli atti respiratori (*respiro di Kussmaul*), finalizzati a una maggiore eliminazione dell'acido volatile (CO₂).

Dati di laboratorio

La *ritenzione dei cataboliti azotati* determina iperazotemia e ipercreatininemia, dipendenti principalmente dalla riduzione della filtrazione glomerulare; l'iperazotemia può anche essere riconducibile all'aumento del catabolismo proteico per ipoalimentazione, stato infiammatorio sistemico ed eventualmente alle infezioni concomitanti.

Tabella 12.7 Raffronto tra dati laboratoristici dell'IRA prerenale e dell'IRA organica

	Prerenale	Organica
• Peso specifico urinario	>1020	<1010
• FeNa	<1%	>2%
• Escrezione frazionale dell'urea	<35%	>35%
• Osmolalità urinaria (mOsm/kg)	>500	<350
• Urea urinaria/plasmatica	>8	<5
• Creatinina urinaria/plasmatica	>40	<20
• Azotemia/creatininemia	>50	20-30
• Natriuria (mEq/l)	<20	>40

Alcuni parametri laboratoristici urinari e plasmatici possono guidare nella diagnosi differenziale tra l'IRA organica e l'IRA prerenale. Nell'IRA funzionale abbiamo un tubulo integro che mette in campo tutta una serie di meccanismi di compenso mirati a conservare sodio e liquidi. Le urine avranno quindi un'aumentata osmolalità e peso specifico, mentre nell'IRA organica le funzioni tubulari sono assenti per cui le urine saranno iso-stenuriche ($ps = 1010$) e avranno un'osmolalità non superiore a 350 mOsm/kg. L'escrezione urinaria di urea è ridotta nell'IRA organica con il rapporto delle concentrazioni urinaria/plasmatica che è inferiore a 5, mentre nell'IRA funzionale il rapporto delle concentrazioni plasmatiche di urea/creatinina è elevato e tipicamente superiore a 50 (in mg/dl). Un parametro molto utile per la diagnosi differenziale è l'escrezione frazionale del sodio. Questa si calcola con la formula:

$$FE_{Na} = \frac{\text{sodio urinario} \times \text{creatinina plasmatica}}{\text{sodio plasmatico} \times \text{creatinina urinaria}} \times 100$$

Una $FE_{Na} < 1\%$ è segno di un'avida ritenzione di sodio a livello renale com'è tipico dell'IRA prerenale. Nell'IRA organica invece la FE_{Na} è $> 2\%$. Alcuni fattori, tuttavia, come l'impiego dei diuretici possono alterare l'attendibilità della FE_{Na} nel porre diagnosi differenziale delle due forme. Applicando una formula simile, in cui si sostituisce la concentrazione del sodio con quella dell'urea si può calcolare l'escrezione frazionale di questa molecola. Secondo alcuni Autori, un'escrezione frazionale dell'urea $< 35\%$ è un indicatore ancora più affidabile di IRA prerenale (Tab. 12.7).

Recentemente sono stati descritti alcuni marcatori precoci del danno renale tipico della NTA. Questi comprendono livelli urinari di interleuchina 18, enzimi tubulari come l'isoforma intestinale della fosfatasi alcalina, la N-acetil- β -glucosaminidasi e alanina aminopeptidasi. Inoltre, nelle urine dei pazienti con IRA da NTA ischemica, ma non in altre forme di IRA o nefropatie croniche, è aumentata la concentrazione di una proteina denominata Kim-1 (*kidney injury molecule-1*). Si tratta di una glicoproteina transmembrana di tipo 1 la cui espressione genica è aumentata in preparati di reni postischemici.

Il **difetto di eliminazione renale del potassio** provoca l'aumento della potassiemia indipendentemente dall'apporto alimentare. L'iperpotassiemia è una componente metabolica molto importante dell'IRA organica in quanto può determinare conseguenze mortali per aritmie cardiache gravi.

L'**iperacatabolismo proteico** produce un'aumentata quantità di ioni idrogeno (circa 100 mEq/die) che non vengono eliminati con le urine. L'accumulo nell'organismo di H^+ può essere tamponato solo in parte dai sistemi tampone endogeni. Si instaura un quadro di acidosi metabolica ad alto gap anionico. La **bicarbonatemia** si riduce a valori < 15 mEq/l e coesiste ipocapnia. Fra i meccanismi di compenso dell'**acidosi** vi è anche lo scambio degli ioni H^+ con K^+ dallo spazio extracellulare all'ambiente intracellulare; questo fenomeno contribuisce ad aggravare l'iperpotassiemia già esistente.

Gli altri squilibri elettrolitici che si osservano nell'IRA organica comprendono l'**ipocalcemia**, alla quale non si associano segni di tetania per l'aumento relativo del Ca^{++} e per lo stato di acidosi; inoltre si rilevano **iperfosforemia**, **ipersolfatemia** e **ipermagnesiemia**.

Referto della biopsia renale

Nonostante l'IRA organica rappresenti una condizione clinica di una certa gravità e potenzialmente fatale, i reperti morfologici che si riscontrano all'autopsia o all'esame del frustolo renale prelevato biotpicamente sono modesti.

I reni sono aumentati di volume e appaiono edematosi. Alla *microscopia ottica* si notano l'*interstizio edematoso* e un *infiltrato linfomonocitario* di varia intensità. Le arteriole appaiono indenni e così pure i glomeruli, eccetto in quei casi di IRA organica causati da una glomerulonefrite acuta o rapidamente progressiva.

Le alterazioni istologiche principali sono a carico dei tubuli, che presentano una *necrosi dell'epitelio* caratterizzata da carioressi, disfacimento citoplasmatico e distacco delle cellule dalla membrana basale (Fig. 12.4). Inoltre è presente una notevole quantità di *materiale in disfacimento nel lume tubulare*. La localizzazione delle aree necrotiche varia a seconda che si tratti di necrosi ischemica o tossica. Nella *necrosi ischemica* la distribuzione è irregolare e sono principalmente colpite la porzione terminale (S3) del tubulo prossimale e la parte ascendente spessa dell'ansa di Henle, la porzione tubulare più sensibile all'ischemia; quindi la necrosi tubulare è più evidente alla giunzione corticomidollare. Si osservano, inoltre, alcune interruzioni della membrana basale. Nella *necrosi tossica*, invece, sono prevalentemente colpiti i tubuli prossimali e le lesioni necrotiche, quindi, sono distribuite più uniformemente nella corticale.

Interessamento sistemico e complicanze

I pazienti con IRA organica e grave ritenzione ureica, se non vengono prontamente trattati mediante dialisi, possono presentare un interessamento sistemico in forma di vomito per *gastrite uremica* e, a volte, diarrea (*enterite uremica*). Possono svilupparsi una *pericardite* di tipo fibrinoso o sierofibrinoso (con possibilità di tamponamento cardiaco nei casi gravi) e versamento pleurico. A livello polmonare si osservano spesso i segni della stasi circolatoria evidenziabili anche radiologicamente.

Anemia normocitica e normocromica si osserva con un'alta incidenza, essa dipende dal deficit di eritropoietina, dalla soppressione midollare da parte dei cataboliti azotati e da fenomeni di emolisi continua e latente.

Le *infezioni* sono frequenti e rappresentano sicuramente una delle più importanti cause di morte. Agenti eziologici possono essere batteri, virus o miceti. Più frequentemente si verificano infezioni delle vie urinarie per presenza di catetere vescicale, oppure broncopolmoniti per la stasi polmonare; questi focolai possono determinare gittate setticemiche.

Sintomi neurologici dovuti all'*encefalopatia uremica* comprendono sonnolenza e sopore fino al coma; questi segni si alternano a stati di ipereccitazione nervosa, iperreflessia, tremori e convulsioni. I sintomi neurologici si manifestano specialmente nei casi di IRA organica grave e/o non tempestivamente trattata con l'emodialisi.

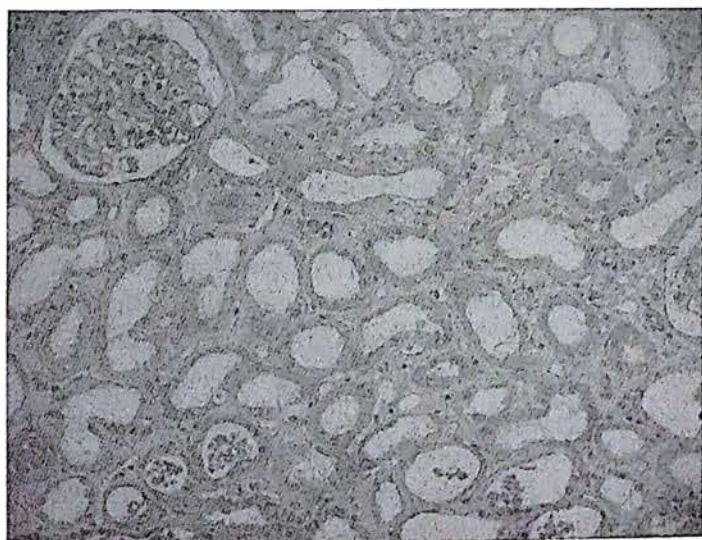


Figura 12.4 Quadro istologico di necrosi tubulare acuta. I tubuli appaiono rivestiti da epitelio appiattito e vacuolizzato. In alcuni tubuli è presente materiale di sfaldamento cellulare. L'interstizio è edematoso. I glomeruli sono privi di lesioni istologiche significative.

Decorso clinico e prognosi

La *fase oligurica* dura in genere 1-2 settimane, ma è possibile osservare variazioni da 1-2 giorni a 3-4 settimane. Successivamente vi è una *ripresa della diuresi* con incremento graduale nel giro di 3-4 giorni fino a 1-2 litri/die. Comunque, le urine sono a bassa osmolalità e, poiché la filtrazione glomerulare ha recuperato solo parzialmente in questa fase precoce, è bassa la concentrazione dei cataboliti azotati. Dopo circa una settimana si verifica un aumento della filtrazione glomerulare con riduzione dell'azotemia e della creatininemia; si ha poliuria con volume urinario fino a 5-10 litri/die (*fase poliurica*). Si tratta di una diuresi osmotica in quanto nelle urine è presente un carico elevato di urea e di Na^+ , accumulatisi durante la fase oligoanurica. È quindi importante in questo periodo controllare attentamente gli elettroliti ematici ed essere pronti a valutare i segni e i sintomi di disidratazione. La fase poliurica dura 1-2 settimane e dopo si ristabilisce un *volume urinario normale*. Il paziente entra, infine, nella *fase della convalescenza* con un ritorno graduale alla normalità dei parametri clinico-umorali in un periodo compreso fra 2-3 mesi e un anno. In alcuni casi la guarigione non è completa e residua una riduzione del 20-30% della funzione renale con difetto della concentrazione delle urine.

Occorre tuttavia tenere presente che nei casi di IRA organica da necrosi corticale bilaterale o in alcuni casi di glomerulonefrite rapidamente progressiva la ripresa della filtrazione glomerulare può non avvenire: si instaura quindi un'*insufficienza renale cronica*, con la necessità di continuare il trattamento sostitutivo.

L'IRA organica rappresenta un grave evento clinico. La mortalità globale, quando si considerano tutti i casi di IRA, è di poco superiore al 20%; questa è maggiormente elevata (superiore al 50-60%) nei pazienti critici specialmente con sepsi e/o insufficienza multiorganica. L'esito infausto si realizza prevalentemente nella fase oligurica.

Una volta che il paziente ha superato la fase oligurica si impone comunque la riserva della prognosi *quoad valetudinem* in quanto possono residuare un difetto della concentrazione urinaria e una riduzione stabile del filtrato glomerulare.

Terapia

La terapia dell'IRA organica prevede misure conservative e sostitutive. La *terapia conservativa* deve essere mirata a *correggere le alterazioni biochimico-metaboliche* e a *prevenire le complicanze*, soprattutto di *tipo infettivo*. Pertanto vanno controllati attentamente l'equilibrio idroelettrolitico e il catabolismo azotato.

Per quanto riguarda il bilancio idrico si valuteranno le perdite di liquidi considerando anche la *perspiratio insensibilis*, che ammonta normalmente a 700-800 ml/die in assenza di ipertermia. Inoltre, l'organismo produce circa 400-500 ml/die di acqua derivante dal catabolismo delle sostanze nutritive.

Comunemente si ricorre all'impiego dei diuretici ad alte dosi, allo scopo di contrastare la ritenzione idrosalina. Si usa tipicamente la furosemide ad alte dosi (50-250 mg) in bolo ogni 6-8 ore. Non vi sono, tuttavia, evidenze certe che l'impiego dei diuretici modifichi significativamente la storia naturale dell'IRA e permetta di evitare il ricorso alle terapie dialitiche.

Per quanto riguarda invece il bilancio salino, assume una particolare importanza il controllo dell'iperpotassiemia per la possibilità di comparsa di aritmie cardiache mortali quando il $\text{K}^+ > 7 \text{ mEq/l}$. Si possono somministrare resine a scambio ionico per via orale, che legano il K^+ nell'intestino favorendone l'eliminazione con le feci. Le resine richiedono comunque diverse ore per determinare una riduzione significativa della potassiemia. Per il trattamento di emergenza si ricorre o all'infusione di calcio gluconato al 10% per via endovenosa (che agisce stabilizzando il miocardio) e alla somministrazione di soluzioni glucosate ipertoniche contenenti insulina rapida (un'unità per ogni 3 g di glucosio): l'ingresso di glucosio nelle cellule, stimolato dall'insulina, comporta un passaggio di K^+ all'interno della cellula. L'acidosi metabolica marcata potrà essere corretta, in assenza di chiari segni di sovraccarico volemico, con l'infusione di soluzioni di sodio bicarbonato.

La *terapia sostitutiva* prevede l'uso dell'*emodialisi* o della *dialisi peritoneale*. In genere si preferisce l'e-

modialisi per il più rapido effetto depurativo. Le indicazioni a instaurare la terapia sostitutiva sono rappresentate da:

1. iperpotassiemia grave (>7 mEq/l), specialmente quando è accompagnata da acidosi di notevole entità (lo stato di acidosi facilita la fuoriuscita di K^+ dalle cellule nello spazio interstiziale, aumentando ulteriormente la potassiemia);
2. iperazotemia marcata (>2 g/l);
3. stato di iperidratazione, marcata oliguria e mancata risposta ai diuretici, quindi con possibilità di insorgenza di edema polmonare acuto.

La terapia sostitutiva deve essere continuata fino a quando non si osservano chiari segni di ripresa della funzione renale, dimostrati da una riduzione stabile della creatininemia.

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

Definizione

Sindrome clinica caratterizzata da una rapida riduzione della funzione renale.

Eziopatogenesi

IRA prerenale: meccanismi funzionali con ipoperfusione renale senza alterazioni del parenchima renale.

IRA postrenale: ostacolo meccanico al deflusso urinario.

IRA organica: presenza di lesioni renali istopatologicamente documentabili.

Cause più comuni di IRA:

- a) drastica riduzione della perfusione renale di vario grado e durata (IRA prerenale, IRA organica – necrosi tubulare acuta);
- b) azione tossica di farmaci o tossici esogeni sull'epitelio tubulare.

Altre: glomerulonefriti o nefriti interstiziali.

Ostruzioni meccaniche conseguenti a neoplasie urinarie o extraurinarie, calcolosi renale, fibrosi retroperitoneale (IRA postrenale).

Sintomatologia

Riduzione della diuresi:

- a) oliguria (<400 ml/24 ore);
- b) anuria (completa assenza di emissione urinaria).

Complicanze dell'IRA protratta: interessamento multisistemico (gastrite uremica, pericardite, stasi polmonare, anemia, infezioni, encefalopatia uremica).

Dati di laboratorio

Iperazotemia e ipercreatininemia.

Urine a basso (IRA organica) o alto peso specifico (IRA prerenale).

Natriuria relativamente alta (>40 mEq/l) nell'IRA organica, molto bassa (<20 mEq/l) nell'IRA prerenale.

Azoturia e creatininuria alte nell'IRA prerenale, notevolmente ridotte nell'IRA organica.

Iperpotassiemia.

Acidosi metabolica.

Decorso clinico

IRA prerenale: tendenza alla regressione spontanea.

IRA postrenale: risoluzione con manovre chirurgiche che rimuovono l'ostacolo al deflusso di urina.

IRA organica (necrosi tubulare acuta):

- a) fase oliguria: 1-2 settimane;
- b) fase di ripresa graduale della diuresi: pochi giorni;
- c) fase poliuria (5-10 litri/die): 1-2 settimane;
- d) fase di convalescenza: 2-3 mesi.

INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

V. Montinaro, L. Gesualdo

INTRODUZIONE

L'insufficienza renale cronica (IRC) è una *condizione patologica caratterizzata dalla perdita irreversibile della funzione renale che richiede un trattamento sostitutivo rappresentato dalla dialisi o dal trapianto di rene*. Con il termine di malattia renale cronica (MRC) si indica invece ogni condizione patologica caratterizzata da fenomeni infiammatori o sclerotici che interessano i reni, che possono, nel tempo, provocare una riduzione della funzione renale avendo una naturale tendenza progressiva verso l'IRC. La riduzione della funzione renale conseguente alla MRC si associa a un corteo di segni e sintomi clinici racchiusi nel termine generico di uremia. Il quadro clinico dell'uremia è riconducibile all'accumulo di sostanze organiche di rifiuto che sono normalmente eliminate dai reni. Non appartengono propriamente alla sintomatologia uremica i sintomi derivanti:

1. dall'espansione del volume extracellulare;
2. dall'alterazione della concentrazione di ioni inorganici;
3. dal difetto di sintesi di molecole normalmente prodotte dal rene.

Il substrato anatomo-funzionale della MRC è rappresentato dalla *perdita progressiva dei nefroni funzionanti* e da una *riduzione del volume del filtrato glomerulare* (VFG), che in condizioni normali e in soggetti giovani ammonta a 100-120 ml/min, per una superficie corporea standard di 1,73 m².

Il grado della compromissione renale è inversamente proporzionale al numero residuo di nefroni funzionanti, per cui la MRC può essere classificata in stadi progressivi come riportato di seguito.

- **Stadio 1 – Malattia renale cronica:** VFG ≥ 90 ml/min/1,73 m². È la fase iniziale di ogni nefropatia cronica potenzialmente evolutiva. Il VFG è normale o, in alcuni casi (nefropatia diabetica) aumentato.
- **Stadio 2 – Riduzione lieve della funzione renale:** VFG di 89-60 ml/min/1,73 m². In questa fase la riserva funzionale dei nefroni residui garantisce un completo compenso biochimico-metabolico della ridotta funzione renale senza alterazioni, rispetto ai valori normali, di creatininemia e azotemia. Se viene rimossa la noxa patogena iniziale, il declino funzionale può stabilizzarsi indefinitamente nel tempo.
- **Stadio 3 – Riduzione moderata della funzione renale:** VFG di 59-30 ml/min/1,73 m². Si cominciano a osservare i segni dello scompenso funzionale per quanto riguarda l'escrezione delle scorie azotate, con conseguente aumento stabile dei valori di creatininemia e azotemia. Da questa fase in avanti, indipendentemente dalla causa originaria, la riduzione del VFG produce dei meccanismi di compenso (vedi oltre) che, al tempo stesso, rappresentano l'elemento patogenetico responsabile della naturale tendenza progressiva verso l'IRC terminale.
- **Stadio 4 – Riduzione grave della funzione renale:** VFG di 29-15 ml/min/1,73 m². Oltre alla ritenzione azotata compaiono altre alterazioni biochimico-metaboliche.
- **Stadio 5 – Insufficienza renale terminale:** VFG < 15 ml/min/1,73 m² o dialisi. L'accumulo nell'organismo dei cataboliti azotati determina una compromissione multisistemica, con numerose manifestazioni ematologiche, cardiocircolatorie, neurologiche, endocrine e ossee. In questa fase il paziente deve essere preparato alla terapia sostitutiva renale.

La definizione della malattia renale cronica, secondo il pannello degli esperti che hanno partecipato al progetto K/DOQI (*kidney disease outcomes quality initiative*) promosso dalla *National Kidney Foundation* americana è riportato in tabella 13.1. Come si vede, la stima della funzione renale non può essere fatta con il solo valore della creatininemia, ma è consigliabile ricorrere al calcolo del VFG con opportune formule, fra cui le più usate sono quella di Cockcroft e Gault e quella dello studio MDRD (*modification of diet in renal disease*) (Tab. 13.2), opportunamente corrette per la superficie corporea.

In alcuni casi si osserva una riduzione della funzione renale, in genere compresa fra 60 e 90 ml/min/1,73 m², senza evidenze laboratoristiche o strumentali di danno renale. Tipicamente questa condizione, che è opportuno definire come “ridotto VFG”, interessa gli estremi anagrafici della popolazione (bambini e anziani) ed è pertanto da considerarsi normale per l'età. Il rene, come la maggior parte degli altri organi, va incontro a processi di trasformazione senile che consistono in glomerulosclerosi globale di alcuni nefroni e atrofia corticale; quindi, dopo i 60 anni di età si instaura un declino della funzione renale con un VFG stimato a 80 anni compreso fra 50 e 60 ml/min 1,73 m². La condizione di “ridotto VFG” senza evidenza di danno renale può anche essere associata ad altre situazioni come una dieta vegetariana, nefrectomia unilaterale, basso numero nefronico congenito (nati pretermine), ipoperfusione renale cronica per riduzione del volume extracellulare, cirrosi epatica o scompenso cardiaco a bassa gittata. Non è chiaro se queste condizioni di “ridotto VFG” siano paragonabili, in termini di morbidità, alle condizioni associate a danno renale. Tuttavia, si raccomanda di sottoporre questi soggetti a un controllo periodico della funzione renale e valutazione di eventuali complicanze.

La MRC è caratterizzata da una naturale progressione specialmente quando il declino funzionale renale supera il 50% del normale. Pertanto, è opportuno identificare dei fattori di rischio predittivi della MRC, in parallelo con quanto si fa da più tempo con le malattie cardiovascolari, al fine di diagnosticare precocemente i pazienti affetti da MRC e mettere in atto le misure finalizzate al rallentamento della progressione. Nella tabella 13.3 sono riportati i fattori di rischio di sviluppare MRC.

Epidemiologia

Non sono noti dati certi sull'incidenza della MRC nei paesi europei. Negli USA è stato avviato un intenso lavoro di rilevamento della prevalenza della MRC a partire dagli anni Novanta. L'ultimo dato fornito descrive **una prevalenza di MRC di circa il 13%**, utilizzando tuttavia criteri di inclusione molto larghi (presenza di proteinuria nel range della microalbuminuria).

Relativamente ai casi di IRC terminale che richiedono un trattamento sostitutivo (dialisi o trapianto) la prevalenza in Italia nel periodo 1999-2004 ha subito un incremento da circa 800 a poco più di 1000 casi per milione, mentre l'incidenza annua di nuovi casi nello stesso periodo è stata di

Tabella 13.1 Definizione della malattia renale cronica secondo K/DOQI (*kidney disease outcomes quality initiative*)

Danno renale dimostrato da:

- presenza di alterazioni urinarie (microematuria e/o proteinuria)
- alterazioni ecografiche renali
- danno strutturale dimostrabile istologicamente
- VFG <60 ml/min/1,73 m² con o senza alterazioni funzionali o strutturali renali per un periodo ≥3 mesi

Tabella 13.2 Formule per la stima del VFG

Cocroft e Gault:

$$\text{VFG (ml/min)} = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso} \times 0,85 \text{ (se donna)}}{\text{sCr} \times 72}$$

MDRD (abbreviata): $\text{VFG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{sCr})^{-1,154} \times (\text{età})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se donna}) \times (1,21 \text{ se afrocarai-bico})$

sCr = creatininemia (in mg/dl)

Tabella 13.3 Fattori di rischio per lo sviluppo di MRC

• Età avanzata • Storia familiare di malattia renale cronica • Fattori etnici (razza) • Sesso maschile • Diabete mellito • Sindrome metabolica • Stati iperfiltrativi glomerulari – Ridotto numero nefronico – Pressione arteriosa >125/75 – Obesità – Alimentazione iperproteica – Anemia	• Escrezione urinaria di albumina ai valori alti della norma • Dislipidemia • Nefrotossine – FANS – Mezzo di contrasto radiologico – Antibiotici/antivirali – Catene leggere • Nefropatie primitive • Uropatie – Uropatia ostruttiva – Infezioni ricorrenti delle vie urinarie • Malattie cardiovascolari
--	--

Modificata da: M.W. Taal e B.M. Brenner, *Kidney Int.* 70:1694-1705, 2006.

130-160 casi per milione. L'età media dei casi incidenti è stata di circa 70 anni, con una maggiore prevalenza del sesso maschile (escluso nei soggetti più anziani di 75 anni che presentano un rapporto inverso). Il tasso annuale di mortalità è di circa il 14%. I dati dei 25 paesi dell'Unione Europea riportano una incidenza e prevalenza rispettivamente di 137 e 786 per milione (rilevati nel 2002).

Nella figura 13.1 è rappresentata la distribuzione di prevalenza della MRC nei vari stadi secondo la classificazione K/DOQI nella popolazione americana.

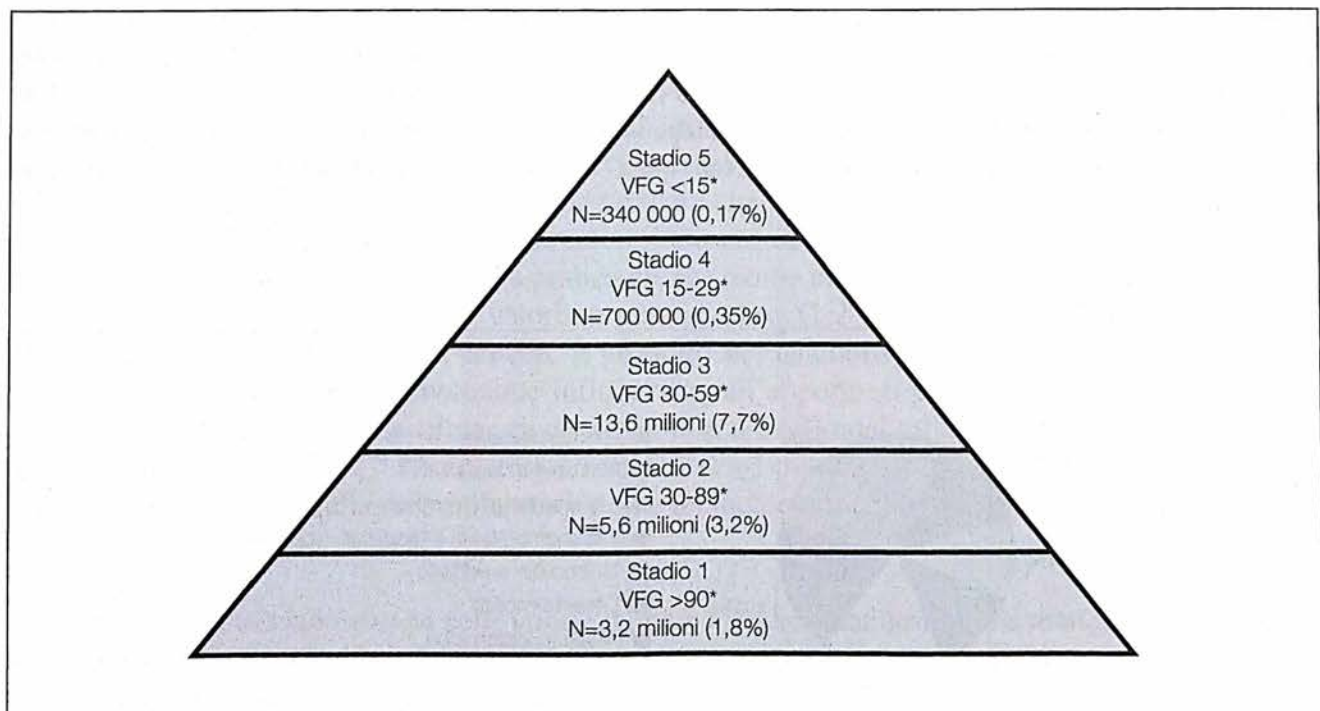


Figura 13.1 Distribuzione percentuale rispetto alla popolazione degli USA della MRC divisa nei vari stadi secondo K/DOQI (modificata da: Coresh et al. *JAMA* 298:2038-2047, 2007).

Eziopatogenesi

La riduzione del VFG può essere provocata da tutte le nefropatie (glomerulari, vascolari e tubulo-interstiziali); esse possono evolvere verso la sclerosi renale che è alla base della riduzione funzionale e l'IRC terminale. **La velocità di progressione varia in base alla nefropatia in causa**; si passa quindi da forme che evolvono nello spazio di pochi mesi (glomerulonefrite rapidamente progressiva) a forme che rimangono stabili per molti anni, senza che si arrivi mai all'IRC. Nella figura 13.2 sono riportate le incidenze delle **varie forme di MRC responsabili di IRC terminale nella popolazione italiana**: le glomerulonefriti rappresentano la causa più frequente; tuttavia, se si considerano i nuovi casi di IRC terminale, negli ultimi anni si è osservata una predominanza della MRC correlata al diabete e all'ipertensione, così come avviene da più lungo tempo nei paesi nord-americani.

Fisiopatologia

Indipendentemente dalla categoria della nefropatia di base, nella MRC si assiste a un **progressivo decremento del numero dei nefroni funzionanti**. Nelle fasi iniziali si instaura un meccanismo di compenso consistente nell'**aumento del VFG nei singoli nefroni residui**, i quali possono anche manifestare un certo grado di ipertrofia. Il principale fattore responsabile di questa risposta adattativa è l'angiotensina II. Essa, infatti, esercita una prevalente azione di vasocostrizione sull'arteriola efferente glomerulare, lasciando per lo più invariato il tono di quella afferente. Pertanto si instaura una condizione di ipertensione intraglomerulare che aumenta il filtrato glomerulare del singolo nefrone. Se da un lato questo è un meccanismo di compenso conseguente alla riduzione della massa nefronica, dall'altro esso rappresenta anche un meccanismo di usura dei nefroni funzionalmente attivi.

Il ruolo patogenetico dell'angiotensina II è stato ampiamente confermato da studi sperimentali e osservazioni cliniche nell'uomo. Oltre alla sua azione emodinamica, l'angiotensina II esplica una serie di effetti proinfiammatori e fibrogenici che concorrono a conferire a questa molecola un ruolo centrale nella fisiopatologia della progressione del danno renale. Essa aumenta la porosità della barriera glomerulare alle proteine, provocando proteinuria; induce il rilascio di aldosterone; stimola la secrezione di fattori fibrogenici come il TGF- β , fattori chemiotattici e induce l'espressione di molecole di adesione, favorendo la migrazione di macrofagi; agisce come fattore mitogenico per le cellule mesangiali e riduce il rimodellamento della matrice intercellulare, attraverso il rilascio di PAI-1 (inibitore del plasminogeno attivato), determinando un accumulo di collagene (glomerulosclerosi e fibrosi tubulo-interstiziale); tutti questi effetti determinano una riduzione progressiva dei nefroni funzionanti (Fig. 13.3).

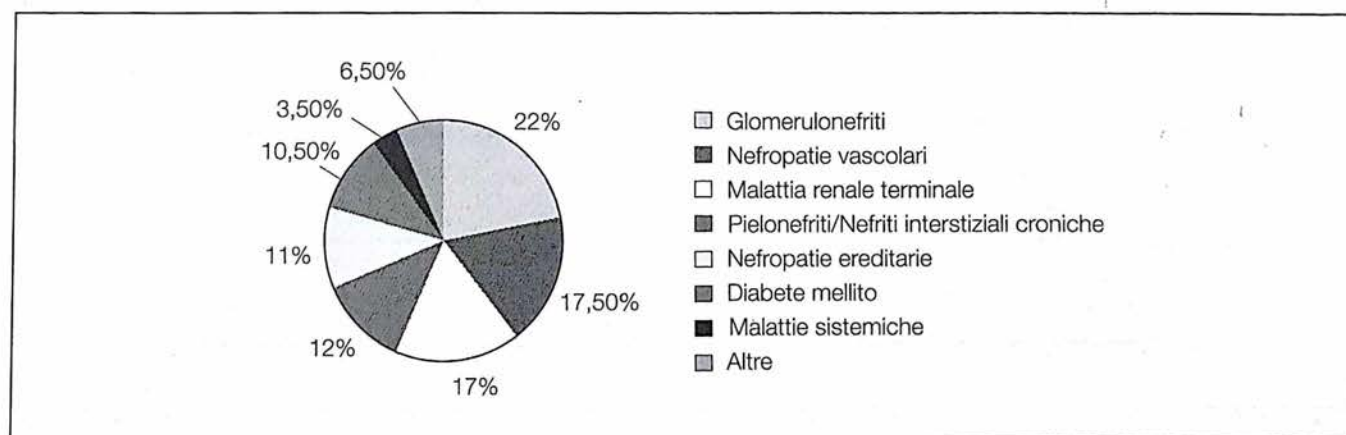


Figura 13.2 Distribuzione delle diverse cause di malattia renale cronica (MRC) responsabili di IRC terminale.

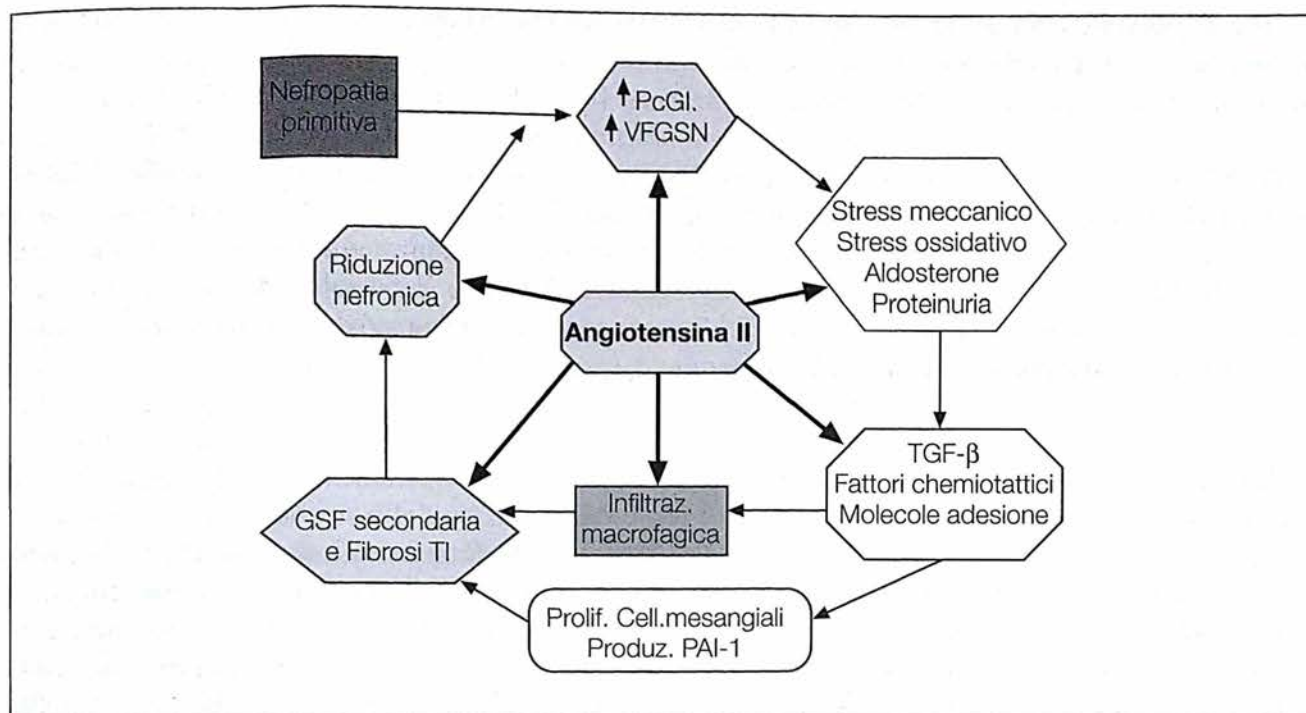


Figura 13.3 Schema del ruolo patogenetico dell'angiotensina II nella progressione del danno renale (PAI-1 = inibitore del plasminogeno attivato-1; PcGl = pressione capillare glomerulare; TI = tubulo-interstiziale; VFGSN = VFG del singolo nefrone). Modificata da: B.M. Brenner, *Kidney Int.* 64:1163-1168, 2003.

La riduzione del VFG è responsabile per la gran parte delle manifestazioni clinico-metaboliche della MRC, sebbene alcuni disturbi derivino dalla perdita della funzione endocrina del rene (anemia, osteodistrofia uremica).

Una riduzione del VFG determina una minore efficienza nell'eliminazione delle sostanze tossiche dall'organismo che quindi tendono ad accumularsi, provocando il corteo di sintomi che viene descritto con il termine generico di uremia. Per quanto riguarda le **scorie azotate**, nella fase iniziale della MRC, il compenso funzionale mantiene i livelli ematici di urea e creatinina nella norma. La **creatinina** è filtrata nel glomerulo e, tranne che nelle condizioni di marcata riduzione del VFG, viene eliminata nelle urine senza significativi secrezione o riassorbimento tubulare. Per valori di VFG <50 ml/min si instaura una secrezione tubulare che aumenta col declino del VFG. La concentrazione sierica della creatinina è un marcatore indiretto della funzione renale e la clearance della creatinina può essere considerata, nella pratica clinica, come un grossolano equivalente del VFG. La creatininemia comincia a superare i valori normali massimi (1,2-1,3 mg/dl) quando il VFG si riduce del 40-50%. L'**urea** rappresenta, invece, il prodotto del catabolismo terminale delle proteine. La produzione di urea risulta notevolmente influenzata dall'apporto di proteine con la dieta. L'urea, il principale soluto escreto nelle urine, viene riassorbita a livello del tubulo prossimale, quindi la sua clearance sottostima il VFG. L'azotemia (concentrazione plasmatica di urea) tende in genere a elevarsi più tardivamente della creatininemia e non è un indice affidabile della funzione renale.

L'urea è il principale soluto escreto nelle urine e il primo a essere identificato come soluto uremico. In realtà solo una minima parte dei sintomi dell'uremia è ascrivibile direttamente all'urea. Altri soluti (in genere composti azotati) sono implicati soprattutto nei sintomi neurologici associati allo stato di uremia. È difficile poter correlare i singoli soluti con i sintomi specifici, pertanto si tende a classificare i soluti in base alla struttura molecolare e/o la provenienza; la lista delle sostanze implicate aumenta continuamente e attualmente si annoverano circa 90 composti. Da un punto di vista chimico-fisico le tossine sono classificate in tre gruppi:

1. piccole molecole idrosolubili con peso molecolare <500 dalton tipo urea;
2. soluti legati alle proteine per esempio p-cresolo;
3. medie molecole (peso molecolare >500 dalton) rappresentate dalla β 2-microglobulina.

Altre sostanze sono prodotti di ossidazione AGE (*advanced glycation end products*). In tabella 13.4 sono riportate alcune delle più importanti molecole ritenute responsabili della tossicità uremica. Soprattutto i composti guanidinici sono correlati con i sintomi neurologici, poiché essi si ritrovano a concentrazioni aumentate nel liquor. Rilevanti sono anche le amine alifatiche. La trimetilamina è responsabile dell'alito uremico che ricorda l'odore pungente del pesce non fresco. Il p-cresolo appartiene al gruppo delle sostanze fenoliche ed è associato a molte complicanze dello stato uremico.

La riduzione del VFG altera anche le normali capacità omeostatiche del rene interessando il **bilancio idrico**. Nelle fasi iniziali (stadi 2-3) è presente un difetto della concentrazione delle urine che presentano un peso specifico non elevato (<1020). Questo fenomeno è dovuto all'iperfunzione dei nefroni residui, costretti a eliminare un maggior carico di scorie azotate per mantenere il compenso metabolico; ciò comporta, per effetto osmotico, una maggiore eliminazione di acqua che si riflette clinicamente con **poliuria** e **nicturia**. Nel determinismo della poliuria concorre anche una ridotta risposta tubulare all'ADH. Moderata ritenzione idrica si può instaurare nelle fasi 3-4 della MRC con ulteriore peggioramento e comparsa di franchi edemi declivi nella fase terminale.

Relativamente al **bilancio salino**, l'eliminazione renale del Na^+ è adeguata quando il paziente assume quantità moderate di NaCl con la dieta (non eccedenti 100 mEq/die). Ciò si realizza grazie all'**aumento dell'escrezione frazionale del sodio** da parte dei singoli nefroni funzionanti e iperfiltranti; si osserva pertanto un'eliminazione giornaliera obbligata di Na^+ con natriuria che non può scendere sotto i 20-30 mEq/die. Nelle nefriti tubulo-interstiziali si può instaurare, per danno tubulare, una **sindrome sale-disperdente** con natriuria e potassiuria elevate e possibilità di disidratazione ipotonica.

I **livelli plasmatici di potassio** sono in genere contenuti nella norma fino a gradi avanzati di MRC. L'omeostasi del potassio è regolata a livello renale, per cui un sovraccarico alimentare può essere eliminato per secrezione nel tubulo collettore, stimolata dall'aldosterone. Il riassorbimento del K^+ , incrementato nelle condizioni carenziali, avviene invece a livello del tubulo prossimale. Nell'IRC terminale il bilancio del potassio non è più mantenuto e si può avere **iperpotassiemia**. Questa è una situazione clinica minacciosa perché può scatenare aritmie cardiache anche mortali; Pertanto, la potassiemia è un importante indice da monitorare nelle fasi terminali, in base al quale porre eventualmente indicazione alla terapia dialitica.

L'**acidosi metabolica** è un'altra importante alterazione metabolica che caratterizza la riduzione del VFG moderata-grave. La produzione endogena di acidi ammonta a 50-100 mEq/die e deriva

Tabella 13.4 Classificazione molecolare delle principali tossine uremiche

Gruppo di soluti	Esempio	Origine
Guanidine	Acido guanidinsuccinico	Arginina
Fenoli	p-Cresolo solfato	Fenilalanina, tirosina
Polipeptidi	β 2-microglobulina	rilasciata dalle cellule (MHC)
Amine alifatiche	Dimetilamina	Colina
Acidi dicarbossilici	Ossalato	Acido ascorbico
Polioli	Mioinositolo	Dieta, sintesi a partire dal glucosio
Nucleosidi	Pseudouridina	tRNA
Carbonili	Gliossalato	Prodotti intermedi della glicolisi

MHC = complesso maggiore di istocompatibilità.

Modificata da: T.W. Meyer e T.H. Hostetter, New England J. Med. 357:1316-1325, 2007.

principalmente dal catabolismo delle proteine; gli acidi sono generati dall'ossidazione degli amminoacidi con gruppi sulfidrilici (metionina e cisteina) o cationici (arginina e lisina). Gli idrogenioni sono eliminati dal rene sotto forma di fosfati (acidità titolabile) o per mezzo della formazione di ioni NH_4^+ (acidità non titolabile). Il rene contribuisce al mantenimento dell'equilibrio acido-base per mezzo del riassorbimento dei bicarbonati a livello del tubulo prossimale. Quando il VFG scende sotto 30-40 ml/min, diminuiscono l'eliminazione degli ioni H^+ e il riassorbimento dei bicarbonati; si instaura quindi una progressiva acidosi metabolica che viene inizialmente compensata con l'iperpnea (eliminazione di acidi volatili in forma di CO_2). Nell'IRC terminale si ha una riduzione notevole della bicarbonatemia ($<15 \text{ mEq/l}$), per cui l'eccesso di idrogenioni è tamponato dall'osso con mobilitazione di calcio e fosfati. Questo fenomeno concorre all'instaurarsi delle alterazioni ossee che configurano il quadro dell'osteodistrofia uremica (vedi oltre).

Le **alterazioni del metabolismo calcio/fosforo** sono prevalenti nelle forme gravi di riduzione del VFG e nell'IRC terminale. Le concentrazioni plasmatiche dei due ioni si modificano nel senso di ipocalcemia e iperfosforemia. Altre alterazioni biochimiche consistono nella **ridotta sintesi endogena del metabolita attivo della vitamina D** (1,25-diidrossicolecalciferolo o calcitriolo), normalmente prodotto dalle cellule tubulari prossimali (Fig. 13.4), responsabile poi del ridotto assorbimento intestinale di calcio che si manifesta con ipocalcemia e **l'iperparatiroidismo secondario** (aumentati livelli di paratormone, PTH), indotto anche dall'iperfosforemia. Un altro fattore importante nell'aumentato rilascio del PTH è la ridotta sensibilità dei recettori Ca^{++} -specifici presenti sulle cellule paratiroidi che normalmente sopprimono la secrezione dell'ormone. Il PTH agisce sul tubulo prossimale aumentando l'eliminazione renale di fosfati e inducendo la sintesi di calcitriolo, oltre a mobilitare Ca^{++} dalle riserve ossee. Nella MRC moderata l'aumento del PTH riesce a compensare le alterazioni metaboliche; quando invece il VFG si riduce a meno di 30 ml/min, il compenso non è più sufficiente per cui si manifestano in varia misura tutte le alterazioni biochimiche elencate sopra.

La compromissione funzionale renale interessa anche la **funzione endocrina del rene** che si manifesta con **deficit di eritropoietina**. Ne consegue uno stato anemico cronico, ingravescente con la riduzione del VFG.

Quadro clinico

Nelle fasi iniziali della riduzione del VFG il paziente presenta scarsi sintomi clinici e mantiene una buona cenestesi. Nello stadio 3 e successivi il paziente può percepire un'alterazione del senso di benessere, difficoltà di concentrazione, astenia, disturbi del sonno e ridotta capacità a svolgere esercizi fisici. Si osservano, inoltre, alterazioni della diuresi che consistono in un aumento del volume urinario giornaliero (**poliuria**) e **nicturia**. Nelle fasi con riduzione grave del VFG e specialmente nella **IRC terminale** è tipico l'interessamento di svariati organi e apparati (Tab. 13.5).

APPARATO CARDIOVASCOLARE

L'**ipertensione arteriosa** si riscontra molto frequentemente e può essere legata a un'espansione del volume extracellulare per ritenzione idrosalina, a un aumento del tono simpatico e, in alcuni casi, a un incremento dei livelli plasmatici di renina causato dall'iperfiltrazione dei nefroni residui. In quest'ultimo caso si ha una marcata ipertensione diastolica.

Le complicanze cardiovascolari sono molto frequenti nell'IRC terminale e rappresentano la principale causa di morte in questa categoria di soggetti. L'ipertensione arteriosa è spesso responsabile di ipertrofia ventricolare sinistra che tende a evolvere, specie quando il paziente è in terapia dialitica da tempo, in una **miocardiopatia dilatativa** con segni di scompenso cardiaco a bassa gittata (ortopnea, dispnea da sforzo, evoluzione verso l'ipotensione arteriosa). La ritenzione idrosalina non ben controllata dalla terapia diuretica nella fase predialitica o dalla dialisi può complicarsi con **edema polmonare acuto**.

Altra importante complicanza è la **pericardite uremica**, per lo più di tipo fibrinoso; si possono, quindi, apprezzare i segni dello sfregamento pericardico associato eventualmente a dolore precor-

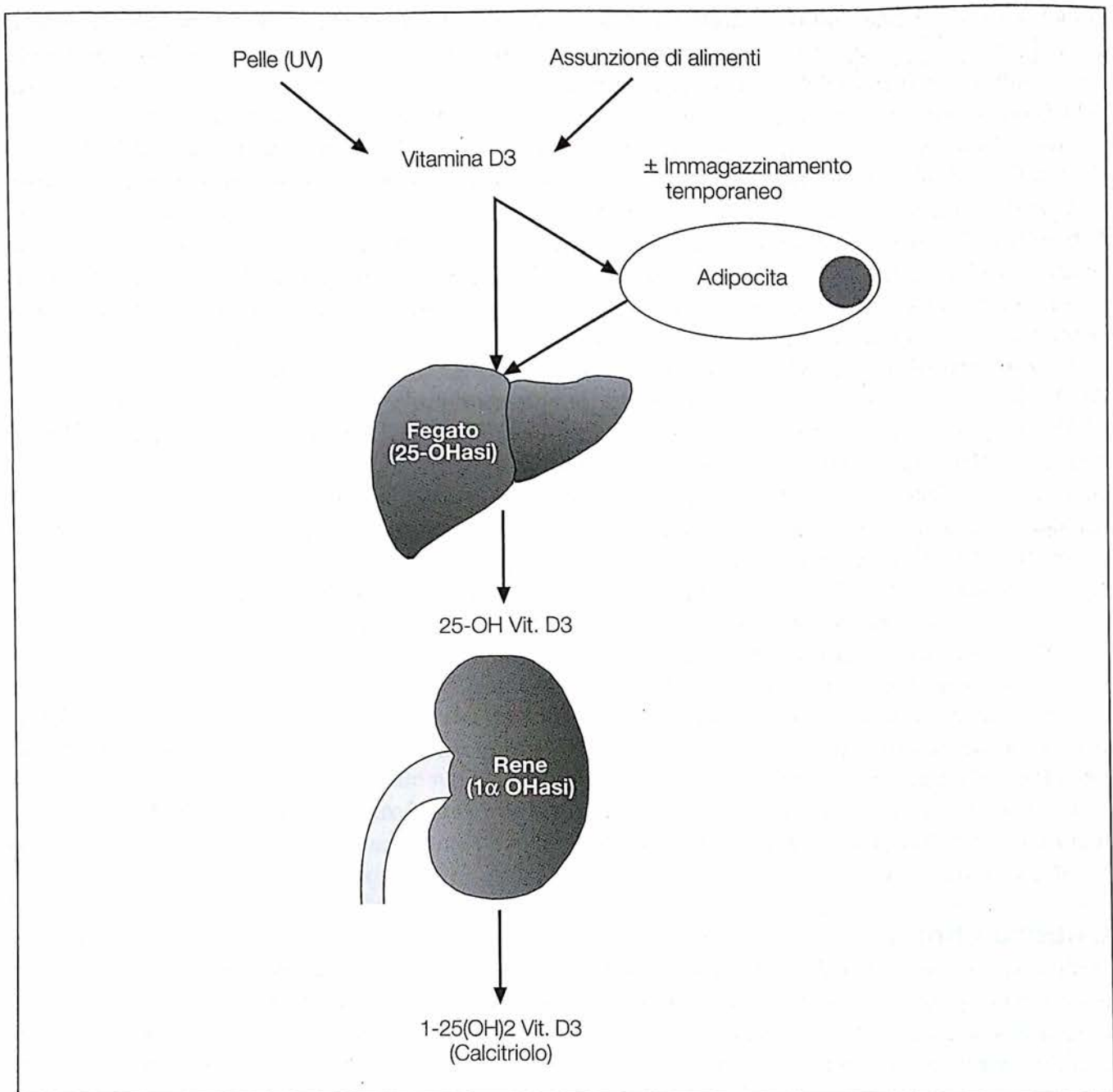


Figura 13.4 Metabolismo della vitamina D.

diale. In altri casi si può avere un versamento sieroso o sieroemorragico che si manifesta clinicamente con toni cardiaci ovattati, aia cardiaca aumentata, ipotensione arteriosa e distensione delle giugulari. Se il versamento è imponente si può verificare tamponamento cardiaco.

APPARATO RESPIRATORIO

L'acidosi metabolica, quando marcata, comporta meccanismi compensatori polmonari che si manifestano con una respirazione profonda e frequente (*respiro di Kussmaul*). Le basi polmonari sono ipoespansibili; quando è presente ritenzione idrosalina si ascoltano *rantoli*. La stasi può essere confermata radiologicamente dal riscontro di ombre di ipodiafania su tutto l'ambito polmonare ed espansione degli ili pomonari. Su questo terreno sono comuni le sovrapposizioni infettive di tipo broncopneumonico.

Tabella 13.5 Manifestazioni cliniche dell'uremia**Apparato cardiovascolare**

- Ipertensione arteriosa
- Pericardite
- Miocardiopatia
- Arteriosclerosi accelerata

Apparato respiratorio

- Iperpnea
- Edema polmonare
- Pleurite fibrinosa

Sistema emopoietico

- Anemia
- Alterata chemiotassi leucocitaria
- Immunodepressione
- Alterazioni piastriniche

Sistema nervoso periferico

- Neuropatia periferica sensitivo-motoria
- Singhiozzo
- Sindrome delle gambe senza riposo
- Impotenza sessuale

Sistema nervoso centrale

- Encefalopatia uremica (depressione, ansia, irritabilità, stato confusionale, amnesia, disturbi del linguaggio)
- Convulsioni
- Mioclonie

Apparato gastroenterico

- Alitosi
- Anoressia, nausea, vomito
- Gastrite
- Enterocolite
- Pancreatite
- Ascite

Sistema osseo

- Osteite fibrosa
- Osteomalacia
- Malattia adinamica dell'osso

Alterazioni del metabolismo ed endocrine

- Ridotta tolleranza ai carboidrati
- Iperlipemia a fenotipo IV
- Ipercatabolismo proteico
- Atrofia testicolare
- Disfunzioni ovariche

SISTEMA EMOPOIETICO

Nella riduzione moderata-grave del VFG si osserva comunemente un'**anemia normocromica e normocitica** per ipofunzione midollare. I valori di ematocrito diminuiscono progressivamente con il ridursi del VFG. I fattori patogenetici coinvolti sono:

1. la ridotta produzione di eritropoietina da parte del parenchima renale;
2. la diminuita vita media delle emazie in circolo (dovuta all'azione tossica dei metaboliti uremici) e la conseguente emolisi cronica.

Nell'IRC terminale i valori di **ematocrito** possono essere $<20\%$, con una ridotta conta dei reticolociti e gli eritrociti possono anche mostrare alterazioni morfologiche (schistociti, acantociti). L'anemia uremica risponde elettivamente alla terapia con eritropoietina umana ricombinante.

La funzione leucocitaria è alterata con una **ridotta capacità chemiotattica e fagocitaria dei polimorfonucleati e dei macrofagi**. Si instaura uno stato di immunodepressione con alterazioni sia della risposta cellulo-mediata, sia di quella umorale. Sono tipiche un'**ipoergia** o un'**anergia alle reazioni di ipersensibilità ritardata** (come il test cutaneo alla tubercolina). Da queste alterazioni dell'immunità specifica e aspecifica deriva una maggiore tendenza alle infezioni.

Nell'uremia si riscontrano alcuni disturbi della **funzione piastrinica** come la **ridotta adesività e aggregabilità**, cause di un prolungato tempo di emorragia e una tendenza al sanguinamento. Queste anomalie tendono a regredire con il trattamento dialitico.

SISTEMA NERVOSO

Quando il VFG è ridotto <60 ml/min/m², compaiono **disturbi cognitivi** (difficoltà di concentrazione, attenzione e memoria) e **del sonno** che si accentuano con il peggioramento funzionale renale e non sono in genere compensati dalla terapia sostitutiva. Sono presenti inoltre **disturbi sensoriali** che, tra l'altro, determinano ridotta percezione degli odori e del gusto.

Frequentemente la compromissione uremica del sistema nervoso determina un interessamento distale e simmetrico degli arti (specie quelli inferiori) con un quadro clinico di *polineurite sensitivo-motoria*. I pazienti lamentano *parestesie, dolori urenti, riduzione o scomparsa dei riflessi tendinei profondi*; nei casi gravi si può anche osservare la *paresi di alcuni gruppi muscolari*. L'interessamento degli arti inferiori, che è più frequente, configura la cosiddetta *sindrome delle gambe senza riposo*, caratterizzata da senso di bruciore e movimenti continui che compaiono specie di notte. Il substrato neurofisiologico è rappresentato da una ridotta velocità di conduzione neuromuscolare sia nelle fibre sensitive sia in quelle motorie.

L'interessamento del sistema nervoso autonomo si estrinseca con *alterazioni del controllo della pressione arteriosa* e, nell'uomo, con *impotenza sessuale*.

L'intossicazione uremica quando non prontamente trattata dalla terapia depurativa, può provocare manifestazioni motorie tipo *mioclonie* e *convulsioni*. Mentre l'encefalopatia uremica subisce un netto miglioramento con la terapia sostitutiva, i sintomi periferici regrediscono solo parzialmente.

APPARATO GASTROENTERICO

Anoressia, nausea e *vomito* si riscontrano comunemente nella riduzione grave del VFG e IRC terminale. Le *ulcere gastriche* o *duodenali* sono frequenti, sono determinate da un meccanismo tossico diretto dei cataboliti azotati e si sovrappongono a un quadro di gastrite atrofica o ipertrofica. L'*alito urinoso* è caratteristico della sindrome uremica ed è dovuto sia alla trasformazione dell'urea in ammoniaca da parte dei batteri ureasi-positivi presenti nel cavo orale e sia alla presenza di un soluto uremico nella saliva, la trimetilamina.

SISTEMA OSSEO

La comparsa di alterazioni ossee è frequente e determina sintomi clinici imponenti. Il meccanismo patogenetico principale è considerato oggi un disturbo della fase anabolica del rimodellamento osseo che compare quando il VFG si riduce. L'organismo mette in campo una risposta adattativa rappresentata da un'aumentata sintesi e rilascio di paratormone (PTH). Questa risposta è adeguata nelle fasi meno avanzate del declino funzionale renale, ma nella IRC terminale essa sovrasta il disturbo anabolico originario, determinando quindi il quadro classico dell'*osteite fibroso-cistica*, rappresentato da fibrosi peritrabecolare metafisaria, riduzione dello spazio midollare e aumentato rimodellamento osseo. In certe condizioni cliniche (età avanzata, presenza di comorbidità come il diabete) la risposta adattativa può mancare dalle fasi iniziali e, pertanto, a fronte di valori normali di PTH, il disturbo anabolico osseo si manifesta più precocemente e prevale il ridotto rimodellamento osseo.

Dal punto di vista delle alterazioni di laboratorio, negli stadi 4-5 della MRC specie quando compaiono gli effetti di compenso dell'aumentato rilascio di PTH sono presenti *ipocalcemia, iperfosfatemia, iperparatormonemia, aumento della fosfatasi alcalina, ridotta sintesi di calcitriolo*.

Partendo quindi dalla considerazione che il disturbo primario dell'osteodistrofia renale consiste in un'alterazione dell'anabolismo osseo, dal punto di vista fisiopatologico si possono descrivere due forme principali:

1. osteodistrofia ad alta velocità di rimodellamento osseo;
2. osteodistrofia a bassa velocità di rimodellamento osseo.

L'*osteodistrofia a elevato rimodellamento* è più frequente, è caratterizzata da un'aumentata attività osteoclastica e assume l'aspetto istopatologico dell'*osteite fibrosa*. Essa è una conseguenza dell'*iperparatiroidismo*. Il tessuto osseo riassorbito è colmato da matrice ossea a struttura disorganizzata e tendente alla fibrosi. Le alterazioni biochimiche consistono in tendenziale ipocalcemia, iperfosfatemia, livelli plasmatici molto elevati di PTH e aumento della fosfatasi alcalina ossea e totale nel siero. I livelli plasmatici di calcio e fosfati, i cui valori medi sono rispettivamente 9 e 3,5 mg/dl, possono alterarsi in modo che si realizza una inversione del rapporto (fosfatemia > calcemia). Poiché il calcio e i fosfati in soluzione tendono a precipitare in forma di fosfato di calcio, il prodotto delle concentrazioni dei due ioni esprime la tendenza alla

precipitazione di fosfato di calcio. Quando il prodotto è superiore a 55 (calcemia e fosfatemia espresse in mg/dl) il fosfato di calcio precipita in sedi extraossee nei tessuti molli e, specialmente, nella tonaca media delle arterie determinando ridotta distensibilità arteriolare, fenomeni ischemici agli arti che nelle forme più gravi, definite **calcifilassi**, provoca necrosi tissutale. La deposizione di fosfato di calcio negli anulus valvolari cardiaci provoca nel tempo sfiancamento dell'ostio e insufficienza valvolare.

Radiologicamente sono tipiche le **erosioni subperiostali delle falangi distali delle dita delle mani**. Clinicamente l'osteodistrofia a elevato rimodellamento si manifesta con prurito, miopatia prossimale (dolore e astenia in corrispondenza dei muscoli quadricipiti femorali) e tendenza alle fratture patologiche.

L'**osteodistrofia a rallentato rimodellamento** può presentarsi a sua volta in due forme distinte:

1. **osteomalacia**, caratterizzata da normale formazione di matrice osteoide che non viene adeguatamente mineralizzata per la presenza, nell'osso, di fattori inibenti come l'alluminio (somministrato ai pazienti come chelante intestinale del fosforo). Radiologicamente sono tipiche le **zone di Looser**, bande di radiotrasparenza della corticale, perpendicolari all'asse maggiore delle ossa lunghe;
2. **malattia adinamica dell'osso**, simile all'osteomalacia, ma in assenza di intossicazione da alluminio. Questa forma è caratterizzata da una riduzione della formazione di trabecole ossee dovuta a ridotta attività del PTH (valori normali o ridotti) e resistenza dell'osso all'azione di questo ormone. Spesso si rileva ipofosfatemia ed è documentabile un uso terapeutico eccessivo di derivati della vitamina D. In genere si tratta di pazienti anziani o diabetici. Questa forma sembra essere correlata a una più elevata mortalità dei pazienti in dialisi.

È, infine, possibile che coesistano elementi istomorfologici dell'osteodistrofia a elevato rimodellamento e di quella a rallentato rimodellamento (**osteodistrofia mista**).

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO

Lo stato uremico determina alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico e protidico.

Il paziente con IRC terminale frequentemente presenta una **ridotta tolleranza ai carboidrati con iperinsulinemia e iper glucagonemia**. Si associa una **resistenza periferica all'azione dell'insulina**, in parte dovuta a tossine uremiche.

Rilevanti sono le alterazioni del metabolismo lipidico con estrinsecazione clinica a fenotipo IV; si osservano cioè **ipertrigliceridemia, aumento delle VLDL e riduzione delle HDL**. L'ipertrigliceridemia è causata dal ridotto catabolismo, dall'aumentata sintesi delle VLDL a livello epatico e dall'iperinsulinemia. Questa alterazione metabolica rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di coronaropatia aterogena.

Lo stato uremico si associa a un bilancio azotato negativo, quindi si ha una progressiva tendenza alla **perdita delle masse muscolari**; l'aumentata resistenza periferica all'insulina e l'iper glucagonemia rivestono un ruolo patogenetico.

Terapia

La terapia della MRC prevede l'attuazione di misure conservative della funzione renale fino a quando il VFG è adeguato a mantenere una sufficiente omeostasi dell'organismo (superiore a 10 ml/min).

La terapia conservativa deve mirare soprattutto a **ridurre l'apporto proteico** per limitare la produzione giornaliera di cataboliti azotati.

Si preferisce oggi **iniziare la dieta ipoazotata in epoca molto precoce**, quando il VFG scende al di sotto di 50 ml/min/1,73 m²; questa misura ha lo scopo di ritardare il peggioramento progressivo della funzione renale. Infatti, un sovraccarico proteico determina uno stato di iperfiltrazione glomerulare che, sebbene rappresenti un meccanismo di compenso per eliminare le scorie azotate, accelera la perdita dei nefroni residui. Indicativamente si consiglia un apporto proteico giornaliero di 0,6 g/kg di peso corporeo; naturalmente si deve controllare lo stato nutrizionale del paziente evitando la malnutrizione con accentuazione del catabolismo; questa condizione accelera il declino progressivo del VFG. Si raccomanda quindi un apporto calorico giornaliero di 30-35 kcal/kg.

L'altro cardine della terapia conservativa è rappresentato da interventi farmacologici mirati a ridurre l'iperfiltrazione glomerulare. Questo si può ottenere con l'impiego di farmaci che inibiscono il sistema renina-angiotensina quali gli ACE-inibitori e/o gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II. L'associazione dei due farmaci sembra essere più efficace.

Nell'IRC terminale si impone un rigido **controllo dell'introduzione di K^+ e liquidi**. Una restrizione sodica moderata (2-3 g/die) è consigliabile quando è presente ipertensione arteriosa.

Per le alterazioni del bilancio calcio/fosforo è opportuno limitare l'introduzione dietetica di fosfati (latte e latticini) a non più di 500-600 mg al giorno. Per le iperfosfatemie marcate si usano chelanti del fosforo quali il carbonato di calcio, il sevelamer e il carbonato di lantanio e l'idrossido di alluminio (sconsigliato per lunghi periodi per la possibilità di accumulo di alluminio); questi legano i fosfati nell'intestino formando sali insolubili non assorbibili. È spesso utile associare vitamina D con il duplice scopo di aumentare l'assorbimento intestinale di calcio e bloccare la secrezione di PTH da parte delle paratiroidi.

Terapia sostitutiva

Quando il VFG è <10 ml/min si impone in genere la terapia sostitutiva che nella modalità ottimale consiste nel trapianto renale. Ma per la scarsa disponibilità di organi, nelle fasi iniziali o se il paziente è anziano, si instaura la dialisi. In alcuni casi si preferisce cominciare in fase più precoce in quanto la terapia sostitutiva permette di annullare, entro certi limiti, le misure dietetiche che si impongono nella fase conservativa, con miglioramento dello stato generale e delle condizioni nutrizionali del paziente.

Le metodiche dialitiche sono rappresentate dall'emodialisi extracorporea e dalla dialisi peritoneale. Nell'**emodialisi** si effettuano sedute periodiche depurative nelle quali il sangue del paziente circola attraverso un circuito extracorporeo comprendente un filtro di dialisi. Questo è realizzato con una membrana semipermeabile che separa due compartimenti nei quali circolano in senso inverso il sangue e il liquido di dialisi (una soluzione tamponata a base di bicarbonato) (Fig. 13.5). Si ha quindi una diffusione passiva di soluti (Na^+ , K^+ , cataboliti azotati) dal sangue al dialisato o nel senso inverso per quanto riguarda il tampone (bicarbonato). Inoltre, poiché si crea una differenza di pressione idrostatica positiva tra sangue e dialisato, si ha passaggio di acqua per ultrafiltrazione. **L'obiettivo di ogni seduta dialitica è infatti quello di eliminare le scorie e l'acqua accumulate nell'organismo durante il tempo intercorso dall'ultima seduta.** I filtri sono costruiti con materiali diversi. Dopo i primi filtri di cuprophane, hemophane e acetato di cellulosa, sono stati infatti introdotti il poliacrilonitrile, il polimetilmetacrilato, il polisulfonato e la poliamide. La differenza consiste in una diversa porosità, una maggiore efficienza dialitica e soprattutto una maggiore biocompatibilità per i filtri più recenti. La periodicità del trattamento dialitico può variare da caso a caso, ma in genere si preferisce ricorrere a uno schema standard di **3 sedute settimanali della durata di 3,5-4,5 ore.**

Un aspetto importante è la preparazione di un accesso vascolare adeguato per il paziente che debba intraprendere un programma di emodialisi cronica. La scelta ottimale è la creazione chirurgica di una **fistola artero-venosa** (Fig. 13.6) nel braccio mediante un'anastomosi laterolaterale o terminolaterale tra vena cefalica e arteria radiale. Dopo un periodo di una-due settimane questa svilupperà un circolo venoso superficiale nel braccio di sangue artero-venoso ad alto flusso, tale da determinare una buona portata ematica per il circuito extracorporeo. Nei casi in cui si impone l'urgenza dell'inizio della terapia dialitica, si installa un **catetere venoso a permanenza nella vena femorale o giugulare.**

Complicanze a lungo termine dell'emodialisi

I pazienti in trattamento dialitico possono sviluppare dopo alcuni anni una serie di complicanze legate in varia misura alla tecnica sostitutiva stessa. Di particolare importanza per la sua incidenza è l'**amiloidosi**, che generalmente si manifesta dopo cinque anni di trattamento dialitico. Si tratta di un tipo peculiare di amiloidosi in quanto la sostanza amiloidogena è rappresentata dalla β_2 -microglobulina, un polipeptide (pm 12000) che viene sintetizzato da tutte le cellule che esprimono in superficie gli antigeni di istocompatibilità del sistema HLA. Esiste una frazione plasmatica che ammonta normalmente a 2,5-3 mg/l. Poiché in condizioni fisiologiche la β_2 -microglobulina viene metabolizzata dal rene, essa si accumula in circolo nei pazienti uremici (con livelli di 30-40 volte i valori normali), soprattutto in quelli che vengono sottoposti a trattamento dialitico con

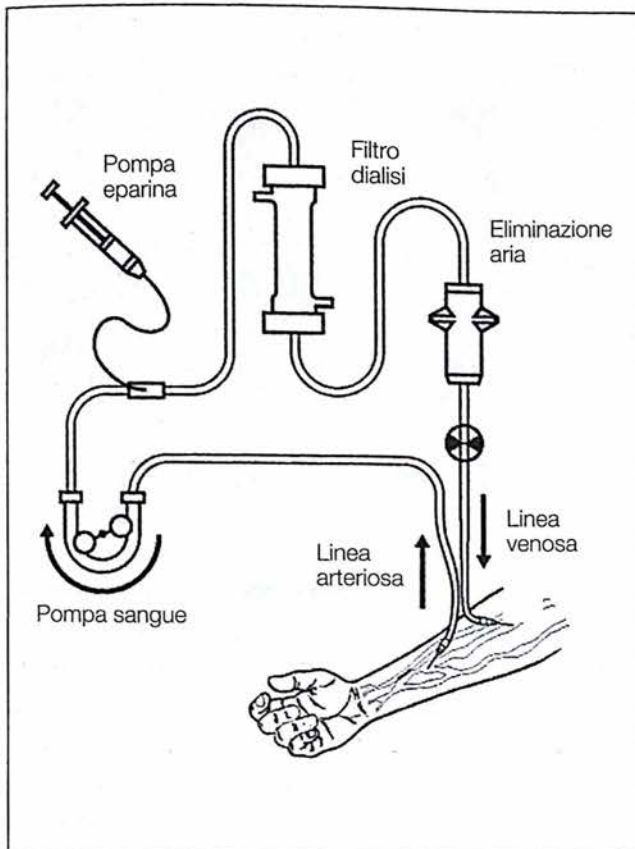


Figura 13.5 Rappresentazione schematica del circuito extracorporeo.



Figura 13.6 Fistola artero-venosa all'avambraccio sinistro. È visibile il decorso sottocutaneo del vaso venoso dilatato che riceve sangue ad alto flusso dalla commistura artero-venosa creata chirurgicamente. Nei punti di infissione degli aghi sono presenti delle dilatazioni aneurismatiche dello stesso vaso..

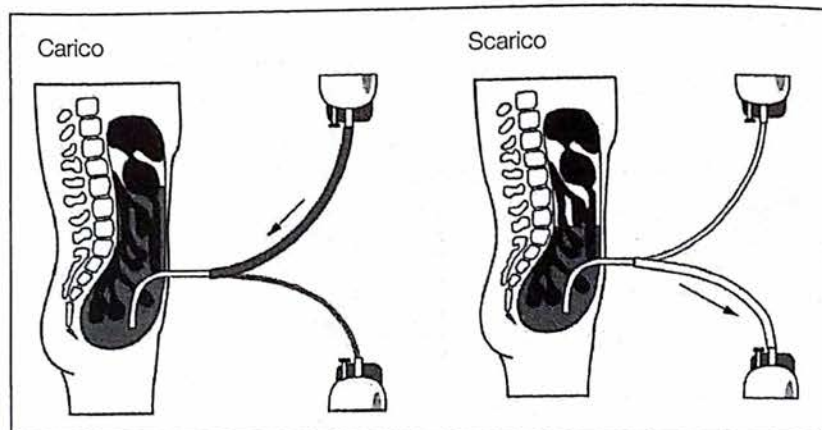
filtri scarsamente permeabili. Le sedi preferenziali di formazione del deposito di amiloide sono i *tendini*, le *guaine sinoviali* e il *tessuto periarticolare del polso (sindrome del tunnel carpale)* e l'*osso*, in particolare la testa dell'omero e/o del femore e le ossa del carpo; in queste ultime l'amiloidosi si estrinseca con la formazione di *cisti multiple*. L'uso di filtri più biocompatibili, caratterizzati da un'elevata porosità, determina una minore incidenza di amiloidosi.

Dialisi peritoneale

La *dialisi peritoneale* rappresenta un'alternativa all'emodialisi extracorporea ed è indicata specialmente nei pazienti anziani, cardiopatici gravi o in quelli nei quali sia difficile ottenere un accesso vascolare soddisfacente.

La dialisi peritoneale, oggi sempre più usata soprattutto nella forma *CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis)*, sfrutta le caratteristiche di membrana semipermeabile possedute dal peritoneo (Fig. 13.7). Il liquido di dialisi (tamponato all'acetato o al lattato) viene introdotto nella cavità peritoneale e, dopo avere agito per un certo numero di ore, viene drenato e rimpiazzato con liquido fresco. Il liquido di dialisi contiene glucosio (in genere 1,5 g/dl), che esercita un richiamo osmotico di liquidi dal sangue che circola nei capillari peritoneali. L'acqua diffonde per gradiente osmotico, mentre i sali e le scorie azotate sono trasportate per convezione e diffusione. La periodicità ottimale di infusione del liquido di dialisi nel cavo peritoneale è di 2 litri ogni 4-5 ore. Per realizzare ciò in maniera continua si installa un *catetere a permanenza nella cavità peritoneale con un raccordo esterno a Y* che permette l'ingresso e lo svuotamento del liquido. La principale complicanza di questa metodica depurativa è rappresentata dalle *peritoniti*.

Figura 13.7 Illustrazione schematica del funzionamento del sistema di CAPD. Il liquido di dialisi passa dalla sacca superiore nel cavo addominale e, dopo una permanenza di alcune ore, defluisce nella sacca inferiore.



INSUFFICIENZA RENALE CRONICA (IRC)

Definizione

Sindrome clinica caratterizzata da una riduzione graduale e irreversibile della funzione renale, dovuta a perdita progressiva dei nefroni funzionanti.

Eziopatogenesi

- Nefropatie glomerulari.
- Nefropatie vascolari.
- Nefropatie interstiziali e pielonefriti.
- Nefropatie ereditarie.
- Diabete mellito.
- Nefropatie da cause sconosciute.

Sintomatologia

Nefropatia cronica: VFG >90 ml/min/1,73 m²; anomalie urinarie persistenti.

Riduzione lieve del VFG (89-60 ml/min/1,73 m²); compenso biochimico-metabolico.

Riduzione moderata del VFG (59-30 ml/min/1,73 m²); inizio ritenzione azotata (ipercreatininemia, iperazotemia), poliuria, nicturia, astenia.

Riduzione grave del VFG (29-15 ml/min/1,73 m²); scompenso biochimico-metabolico.

IRC terminale: VFG <15 ml/min/1,73 m²; compromissione multisistemica. Preparazione alla terapia sostitutiva.

Dati di laboratorio

- Ipercreatininemia e iperazotemia.
- Riduzione della clearance della creatinina.
- Anemia.
- Acidosi metabolica.
- Iperpotassiemia.
- Ipocalcemia e iperfosfatemia.
- Aumento del PTH plasmatico.

Decorso clinico

Decorso tendenzialmente progressivo con diversa velocità a seconda della condizione morbosa di base e dell'associazione di fattori aggravanti (ipertensione, infezione delle vie urinarie, proteinuria elevata).

Prognosi

Sfavorevole allorché la perdita di nefroni funzionanti riduce il VFG al di sotto del 50% del normale.

Terapia

Conservativa (VFG >15 ml/min): dieta ipoproteica, controllo dell'ipertensione.

Sostitutiva (VFG <15 ml/min): trapianto renale, emodialisi o dialisi peritoneale.

Anemia: eritropoietina.

Iperfosforemia: idrossido di alluminio o calcio carbonato.

TRAPIANTO DI RENE: VALUTAZIONE PRETRAPIANTO

G. Grandaliano, G. Carrieri, E. D'Orazio, F.P. Schena

INTRODUZIONE

Il trapianto di rene rappresenta, attualmente, la migliore opzione terapeutica per il paziente con insufficienza renale cronica (IRC) in fase terminale. La sopravvivenza dei pazienti trapiantati è, infatti, significativamente migliore di quella dei pazienti in trattamento sostitutivo dialitico di pari età. Tutto ciò, associato alla reintegrazione completa nelle attività sociali e lavorative dei pazienti trapiantati, rende ragione della grande potenzialità attrattiva di questa opzione terapeutica.

Tuttavia, non tutti i pazienti con IRC terminale possono essere candidati al trapianto renale e, pertanto, è necessaria *un'attenta valutazione del singolo paziente potenzialmente candidato al trapianto*. A tal proposito, sono state definite una serie di linee guida internazionali, basate su evidenze scientifiche, volte a guidare il clinico nel processo di valutazione del potenziale candidato al trapianto di rene, sino al giudizio finale di idoneità.

TRAPIANTO DA VIVENTE O DA CADAVERE?

L'opzione trapianto, per quel che riguarda il rene, può essere perseguita attraverso due modalità: il trapianto da donatore vivente e il trapianto da donatore cadavere.

Il *trapianto da donatore vivente* prevede la possibilità di individuare tra i familiari del paziente un potenziale donatore. La legge italiana consente il trapianto di rene da donatori consanguinei o correlati (marito-moglie). Una volta individuati i potenziali donatori, questi vanno valutati in base alla compatibilità immunologica con il ricevente. Questa include *la compatibilità di gruppo AB0 e dei principali antigeni HLA* (istocompatibilità) sia di classe I (HLA-A e B) sia di classe II (HLA-DR).

Al momento non è definito quale debba essere considerata la compatibilità minima per quel che riguarda il sistema HLA. Se è vero, infatti, che la completa mancanza di match per i tre loci A, B e DR è associata a una sopravvivenza del trapianto significativamente minore e che il match completo presenta una sopravvivenza significativamente superiore è, tuttavia, anche vero che tutte le altre combinazioni non differiscono molto tra loro. Il *potenziale donatore eventualmente identificato* in base anche alla compatibilità immunologica *va, quindi, studiato attentamente* da un punto di vista clinico, per escludere la possibilità che la donazione possa rappresentare un danno al suo stato di salute, sia nel breve sia nel lungo termine. *La possibilità del trapianto da donatore vivente va sempre ricercata come prima possibilità per almeno due motivi*. Il *primo* è rappresentato dall'osservazione che i trapianti da donatore vivente presentano una sopravvivenza significativamente maggiore rispetto ai trapianti da donatore cadavere, indipendentemente dal livello di compatibilità immunologica. Il *secondo* motivo è legato alla possibilità per il paziente di ricevere il trapianto prima di iniziare il trattamento sostitutivo dialitico (trapianto pre-emptive). Il trapianto pre-emptive, infatti, offre un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza sia del paziente sia dell'organo trapiantato, dal momento che ambedue sono negativamente influenzate dalla durata del periodo di dialisi pretrapianto.

Per il **trapianto da donatore cadavere**, invece, il paziente va inserito in una lista d'attesa gestita a livello regionale o interregionale. Ogni qualvolta è identificato un potenziale donatore cadavere nel territorio di appartenenza, i riceventi sono selezionati nell'ambito della lista di attesa, in base alla loro compatibilità immunologica con il donatore.

La legge 91/99 prevede che tali operazioni siano svolte dai Centri Regionali Trapianti (CRT) coordinati da centri interregionali (CIR) e sotto la supervisione del Centro Nazionale Trapianti (CNT). La stessa legge prevede che possa essere considerato quale **donatore un qualsiasi soggetto deceduto per morte cerebrale**, che abbia espresso un valido consenso in vita alla donazione o, in assenza di questo, per il quale il consenso venga espresso dai familiari al momento delle procedure di accertamento della morte cerebrale. **Non vi sono limiti di età per considerare idoneo un potenziale donatore di organi**. Il CNT ha, però, definito delle linee guida che permettono di identificare il livello di rischio di ogni potenziale donatore. Tali linee guida sono particolarmente attente oltre che alla qualità degli organi anche alla possibilità che il donatore possa trasmettere malattie infettive e/o neoplastiche.

PROCESSO DELLA VALUTAZIONE E CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE

La valutazione per l'inserimento in lista d'attesa per il trapianto da donatore cadavere dovrebbe avere inizio all'ingresso del paziente nel programma di terapia sostitutiva dialitica, mentre per il trapianto da donatore vivente questa può essere avviata anche prima di tale momento, quando il paziente è ancora in terapia conservativa. Al momento non vi sono indicazioni precise circa il livello di filtrato a cui avviare questa procedura. L'importanza dell'avvio tempestivo delle procedure di valutazione è legata all'osservazione che la sopravvivenza dell'organo a 5 e 10 anni risulta migliore del 20-30% nei pazienti non sottoposti a dialisi o con un tempo in dialisi inferiore ai 6 mesi rispetto a quelli con un'età dialitica superiore ai 2 anni.

Nella **prima fase della valutazione del potenziale candidato**, il medico deve accertare in modo accurato l'esistenza delle condizioni cliniche che controindicano in maniera assoluta il trapianto (Tab. 14.1).

Le **controindicazioni assolute** comprendono tutte quelle condizioni in cui l'intervento chirurgico per se o la successiva terapia immunosoppressiva possono influenzare negativamente la sopravvivenza del paziente. In particolare, la presenza nella storia clinica di **una neoplasia** impone una particolare attenzione. Numerosi studi hanno dimostrato la possibilità di recidiva post-trapianto di tutte le neoplasie. Nella maggior parte delle neoplasie solide un periodo di attesa di almeno 2 anni tra l'epoca di trattamento/eradicazione della neoplasia e la data del trapianto riduce il rischio di recidiva a un livello accettabile, circa il 10%, e che un livello ancora inferiore è raggiunto se il periodo di attesa è portato a 5 anni. Per le neoplasie ematologiche, invece, il rischio di recidiva rimane, comunque, inaccettabilmente elevato, anche a distanza di molti anni.

Tabella 14.1 Controindicazioni assolute al trapianto di rene

- Tumori recenti o metastatici
- Infezioni croniche gravi o in fase attiva
- Gravi patologie extrarenali (cardiopatie croniche e progressive, malattie polmonari croniche, vasculopatie ecc.)
- Assenza di compliance verificata in precedenti trapianti
- Disabilità psichica
- Abuso di sostanze stupefacenti
- Ossalosi

Le **patologie infettive** rappresentano una controindicazione assoluta se in fase di attività, sia per il possibile incremento del rischio operatorio sia per la possibile influenza sul loro decorso della terapia immunosoppressiva. Le infezioni croniche non rappresentano di per sé una controindicazione assoluta se non presentano un rischio significativo di riaccensione o se non hanno determinato un danno d'organo clinicamente rilevante.

Nell'ambito delle controindicazioni assolute al trapianto, accanto alle **condizioni fisiche** vanno considerate anche quelle **psichiche**, in particolar modo quelle situazioni che suggeriscono una possibile non compliance del paziente alla terapia immunosoppressiva.

Va sottolineato, comunque che le controindicazioni assolute al trapianto di rene si vanno riducendo progressivamente e molte condizioni che un tempo avrebbero impedito al paziente di usufruire del trapianto sono oggi considerate, al più, delle controindicazioni relative. Queste ultime sono in genere dettate dall'esperienza del singolo centro trapianti.

PROTOCOLLO DI VALUTAZIONE CLINICA, LABORATORISTICA E STRUMENTALE

La valutazione del paziente con IRC terminale da avviare al trapianto di rene, una volta escluse le principali controindicazioni assolute al trapianto, deve essere concentrata su una serie di problematiche la cui individuazione ed eventuale soluzione prima del trapianto ha il fine di ottimizzare sia la sopravvivenza dell'organo trapiantato sia quella del paziente dopo il trapianto. È, quindi, doveroso affrontare queste problematiche in maniera sistematica secondo algoritmi (flow-chart) ripresi dalle linee guida della *American Society of Transplantation*, della *American Society of Nephrology* e della Società Italiana di Nefrologia.

Neoplasie

Per i motivi già menzionati nell'ambito delle controindicazioni assolute al trapianto in tutti i potenziali riceventi vanno ricercate eventuali **neoplasie "occulte"**. Questa parte della valutazione va inoltre approfondita in quei pazienti che per età, familiarità e/o esposizione ad agenti ambientali siano a rischio più elevato. Va, tuttavia, considerato che, secondo un recente report del Registro di Dialisi e Trapianto Australiano, i pazienti in trattamento sostitutivo emodialitico presentano un rischio neoplastico significativamente più elevato rispetto alla popolazione generale di pari età. La ricerca di eventuali neoplasie occulte deve, pertanto, comprendere un'attenta **valutazione ginecologica** (visita e PAP test) e l'esecuzione di una **mammografia** per tutte le pazienti. D'altro canto, in tutti i pazienti di sesso maschile al di sopra dei 40 anni devono essere incluse nel protocollo di valutazione un'**esplorazione rettale** e la **determinazione del PSA**. Nei pazienti al di sopra dei 50 anni sarebbe, infine, utile eseguire una **colonscopia** alla ricerca di possibili neoplasie intestinali.

Infezioni

Le **infezioni occulte** rappresentano un serio rischio per la sopravvivenza del paziente dopo il trapianto in relazione alla loro possibile esacerbazione come risultato della elevata immunosoppressione necessaria nelle prime fasi del trapianto stesso. Le infezioni occulte vanno quindi attentamente ricercate per apparato prestando particolare attenzione a quelle del **cavo orale** (valutazione odontostomatologica), del **tratto urinario**, dell'**apparato respiratorio** e infine a livello dell'**accesso vascolare o peritoneale** utilizzato per il trattamento dialitico.

Un cenno particolare merita l'**infezione tubercolare** che richiede un'attenta anamnesi, l'esecuzione di una radiografia standard del torace ed, eventualmente, l'esecuzione dell'intradermoreazione secondo Mantoux. Se quest'ultima dovesse risultare positiva, soprattutto in presenza di segni radiologici suggestivi di una pregressa infezione si impone un ciclo di terapia profilattica pretrapianto.

Per quanto riguarda infine l'**HIV**, prima del trapianto è assolutamente necessario testare tutti i candidati. La presenza di un'infezione da HIV non rappresenta più una controindicazione assoluta al trapianto. Questi pazienti, tuttavia, una volta trapiantati, vanno seguiti nell'ambito di un protocollo definito a livello nazionale da parte del CNT.

Patologie cardiovascolari

Le patologie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte sia del paziente in trattamento sostitutivo dialitico sia del trapiantato di rene, sebbene sia ormai ben noto che il trapianto riduce significativamente il rischio di mortalità cardiovascolare. In considerazione della loro rilevanza nella prognosi a breve e a lungo termine del paziente trapiantato, tali patologie vanno studiate in maniera accurata. **Tutti i pazienti devono eseguire un elettrocardiogramma e un ecocardiogramma nell'ambito della valutazione pretrapianto** (Fig. 14.1). Tutti i pazienti a rischio cardiovascolare aumentato (età superiore ai 50 anni, lungo periodo di trattamento sostitutivo emodialitico pretrapianto, diabetici o con anamnesi positiva per eventi cardiovascolari ischemici) e quelli che presentano all'ecocardiogramma un sospetto di cardiopatia ischemica devono essere avviati all'esecuzione di un test da sforzo. In particolar modo, in questi pazienti sono indicati **la scintigrafia miocardica o l'ecocardiogramma con stress farmaco-indotto** (dobutamina). In caso di una positività di questo test il paziente dovrà eseguire una **coronarografia** e se questa dovesse confermare la presenza di coronaropatia, il paziente dovrà essere sottoposto a una **rivascolarizzazione miocardica** mediante angioplastica o by-pass aortocoronarico prima di essere considerato idoneo al trapianto.

Un secondo capitolo nell'ambito della valutazione cardiovascolare del candidato al trapianto è la definizione di **segni di scompenso cardiaco** e l'eventuale individuazione delle cause. In questo scenario vanno prese in considerazione, al di là della cardiopatia ischemica, anche le cause valvolari, la presenza di una pericardite costrittiva o, più frequentemente di una cardiopatia ipertrofica a evoluzione dilatativa. I pazienti con segni di scompenso severo vanno esclusi dal programma di trapianto renale ed eventualmente valutati per un programma di **trapianto combinato cuore-rene**. Nei pazienti con disfunzione ventricolare moderata è ormai chiaro che il trapianto è in grado di migliorare la performance cardiaca, sebbene questi pazienti vadano considerati a rischio elevato.

Patologie cerebrovascolari

Poiché anche le patologie cerebrovascolari rappresentano una significativa causa di morte nel paziente con IRC terminale indipendentemente dalla modalità di trattamento sostitutivo queste vanno attentamente considerate. In

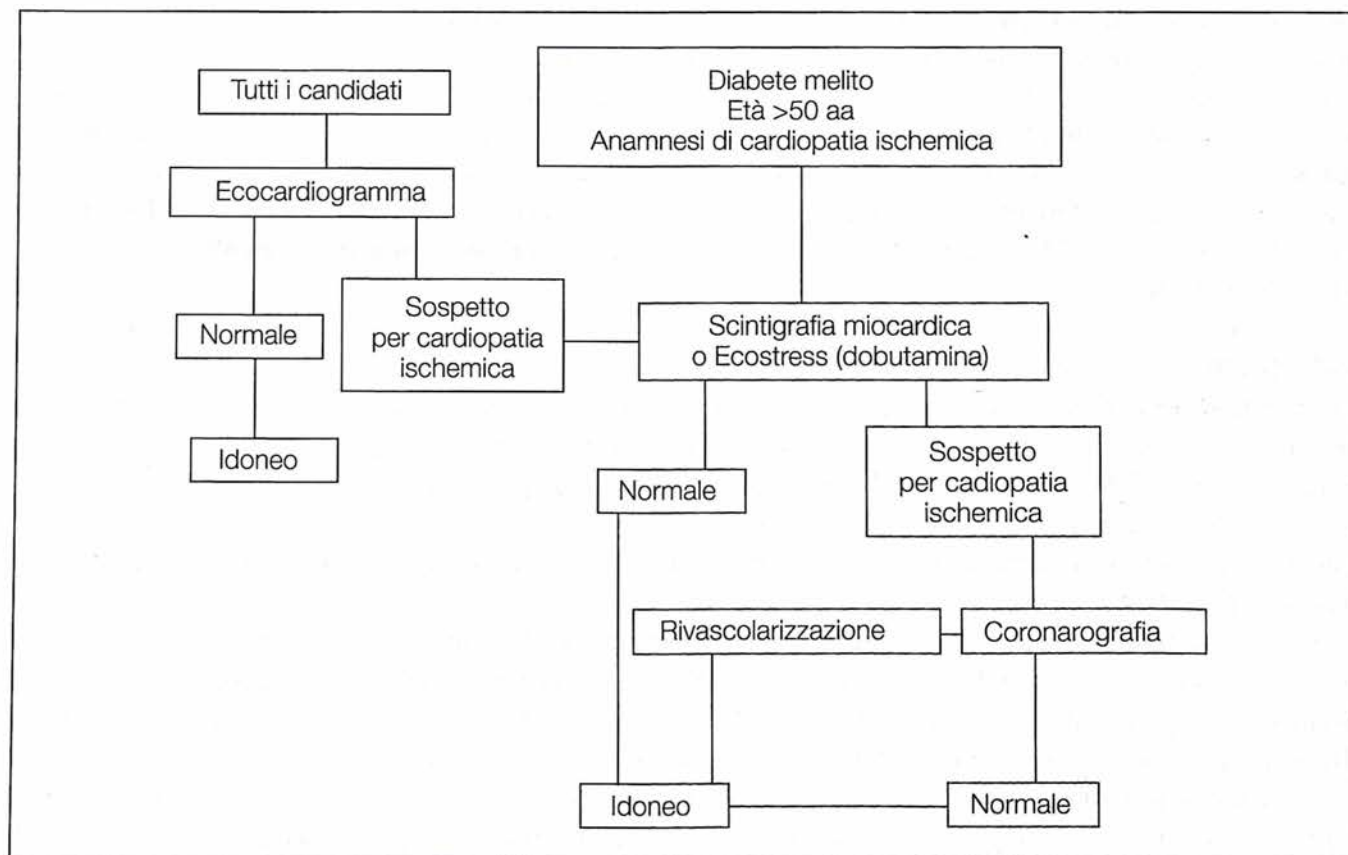


Figura 14.1 Screening per cardiopatia ischemica.

relazione alla prevalenza di patologie ischemiche su base aterosclerotica tutti i pazienti dovrebbero eseguire un *ecocolor-Doppler delle arterie carotidi*. I pazienti con stenosi critiche o subcritiche prima del trapianto vanno, comunque, inviati alla valutazione del chirurgo vascolare per i necessari interventi di correzione. **I pazienti con progressi TIA e/o ictus cerebrali**, soprattutto se recenti, vanno accuratamente valutati in collaborazione con lo specialista neurologo utilizzando le metodiche di imaging più adeguate (TAC e/o risonanza magnetica nucleare) ed eventualmente avviati al trattamento chirurgico. In questo particolare gruppo di pazienti, comunque, si preferisce evitare il trapianto e anche quando lo si volesse prendere in considerazione devono essere rispettate le seguenti condizioni: l'acquisizione della ragionevole e fondata certezza che il trattamento medico e/o chirurgico ha prodotto il massimo dei benefici possibili e l'osservazione, per almeno sei mesi, della stabilità di tali benefici.

Una particolare attenzione meritano **i pazienti affetti da rene policistico di tipo autosomico dominante**, nei quali esiste una aumentata incidenza di rottura di aneurismi cerebrali. Questa evenienza è più frequente nei pazienti con un'anamnesi familiare positiva per eventi cerebrovascolari. La procedura d'elezione per la ricerca di aneurismi cerebrali in questi pazienti è l'angiorisonanza, sebbene aneurismi di piccole dimensioni possano sfuggire anche a questa metodica. L'idoneità al trapianto dei pazienti con aneurismi richiede una valutazione neurochirurgica e l'eventuale correzione del difetto vascolare.

Epatopatie

Tutti i pazienti nel corso delle valutazioni dovrebbero essere sottoposti a un'*ecografia dell'addome superiore*, al fine di identificare l'eventuale presenza di **calcoli della colecisti**. È ormai opinione comune, infatti, che tutte le situazioni di colelitiasi andrebbero bonificate mediante colecistectomia per via laparoscopica, prima di procedere al trapianto.

Il maggiore problema per quanto riguarda le patologie epatiche è però rappresentato dalle **epatopatie croniche HCV e HBV-correlate** (Fig. 14.2). In tutti i pazienti candidati al trapianto andrebbe condotta la ricerca degli anticorpi rivolti contro l'HCV e l'HBsAg. In caso di positività andrebbe poi **quantificata la carica virale** (HCV RNA e HBV DNA). I pazienti con replicazione virale attiva e in presenza di alterazioni anche mini-

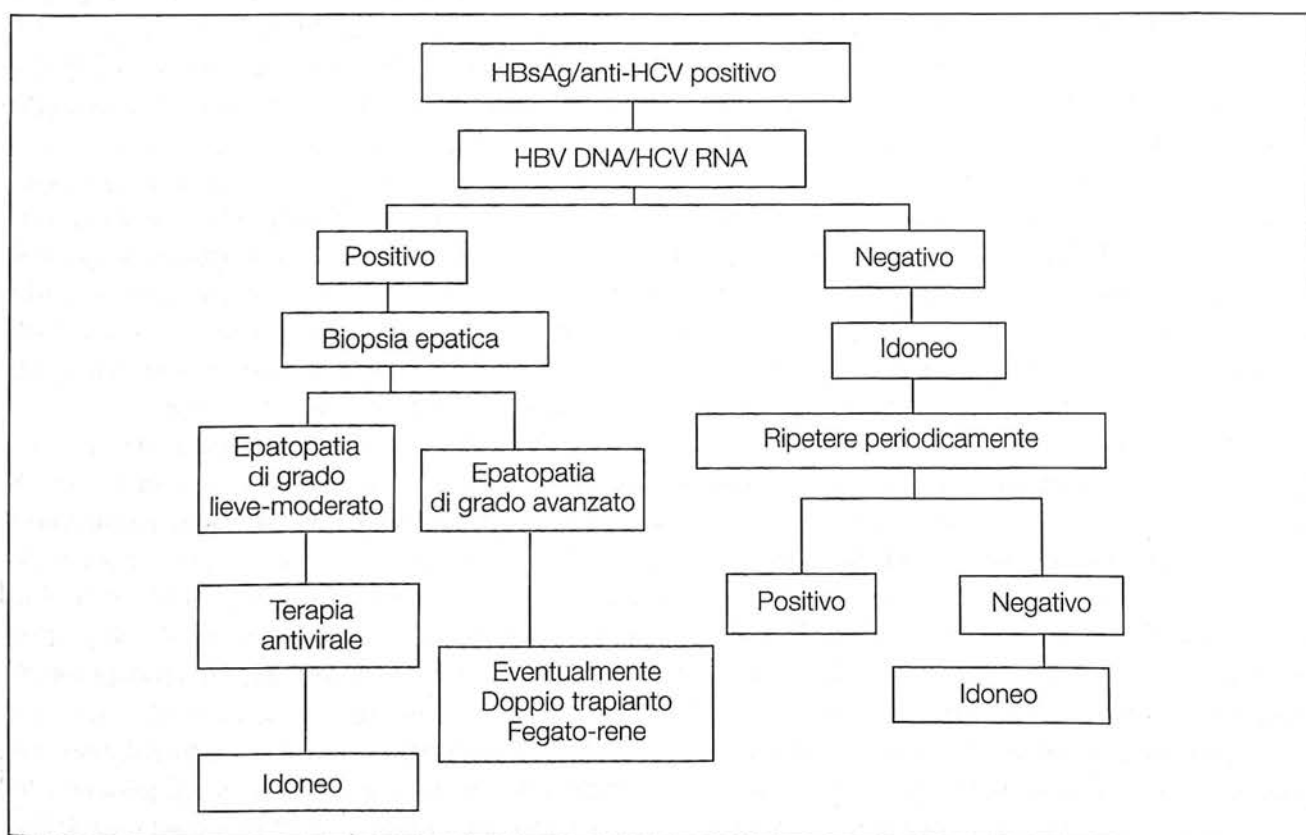


Figura 14.2 Screening del paziente con infezione cronica da HBV/HCV.

me delle transaminasi dovrebbero essere sottoposti a una **biopsia** per definire nella maniera più precisa possibile il grading delle lesioni epatiche. In presenza di una epatopatia di grado avanzato il paziente non può essere considerato idoneo al trapianto renale e va eventualmente avviato a un programma di **trapianto combinato rene-fegato**. In caso di epatopatia di grado lieve-moderato, il paziente dovrebbe essere invece considerato per un ciclo di terapia antivirale pretrapianto.

Patologie polmonari

Non ci sono in letteratura precise disposizioni su cui basare il giudizio di idoneità al trapianto, e in generale si applicano le stesse raccomandazioni che sono alla base della valutazione preoperatoria di qualsiasi tipo di intervento chirurgico. In linea di massima si deve tenere conto delle seguenti **raccomandazioni**:

- **scoraggiare il fumo**, perché il tabagismo aumenta il rischio di complicanze intra e postoperatorie, favorisce lo sviluppo di neoplasie e soprattutto è un pericoloso fattore di rischio delle malattie cardiovascolari;
- **effettuare una spirometria** in tutti i pazienti, prestando particolare attenzione a quelli con una storia di asma e/o di broncopneumopatie croniche ostruttive; una consistente alterazione dei parametri fondamentali di questo esame (VEM, CV e VEM/CV), che, secondo molti, sono considerati i più affidabili indici predittivi delle complicanze respiratorie postoperatorie, potrebbe compromettere, anche definitivamente, il giudizio di idoneità;
- attuare nei pazienti con asma e/o broncopneumopatie croniche ostruttive un intensivo **programma terapeutico pretrapianto**.

Patologie dell'apparato urinario

Premesso che il candidato ideale dovrebbe avere le vie urinarie sterili, integre e continenti, bisogna precisare che per questo tipo di malattie non esistono specifiche controindicazioni assolute al trapianto. Questo non esonera dall'obbligo di un'accurata ricerca che deve tendere all'accertamento di **eventuali alterazioni urologiche pregresse o attuali e/o di infezioni del tratto urinario**.

Il protocollo di valutazione prevede in tutti i potenziali candidati con diuresi conservata l'esecuzione dell'**esame delle urine** e della **urinocoltura**. La maggior parte dei centri trapianto include tra gli esami di routine indifferentemente per tutti i pazienti anche la **cistouretrografia minzionale** per la ricerca di un eventuale reflusso vescico-ureterale e per un'attenta valutazione morfologica della vescica. Quest'ultima è particolarmente importante nei pazienti anurici per lunghi periodi in cui è spesso presente un'involuzione significativa delle pareti vescicali. L'esecuzione di indagini più complesse e invasive, quali la **cistoscopia** o la **pielografia ascendente**, vanno, invece, riservate a pazienti selezionati con storia di patologie urologiche.

Nei **pazienti con diversione delle vie urinarie** bisogna tentare, quando possibile, di ripristinare prima del trapianto l'integrità anatomica e funzionale del tratto urinario. Sebbene in questi pazienti l'incidenza di complicanze urologiche dopo il trapianto sia più elevata, la sopravvivenza dei pazienti e del trapianto non differisce da quella dei pazienti con tratto urinario integro. Nemmeno i pazienti con vescica piccola vanno esclusi a priori dalla possibilità di ricevere il trapianto perché dopo il trapianto la vescica può riacquistare una normale capacità e continenza. In questi casi è, comunque, prudente effettuare una **cistomanometria** e, se indicato da una significativa riduzione della distensibilità della parete vescicale, un intervento di cistoplastica.

Un ulteriore problema di ordine urologico è rappresentato dalla **nefrectomia dei reni nativi**. Questo intervento demolitivo andrebbe eseguito almeno 6-12 settimane prima del possibile trapianto. Le indicazioni alla nefrectomia sono prevalentemente rappresentate dalla presenza di **nefrolitiasi con infezioni recidivanti** e dalla **presenza di voluminosi reni policistici**. In questo caso la nefrectomia è indicata solo se il volume dei reni nativi riduce in modo significativo lo spazio per allocare il rene trapiantato e in ogni caso dovrebbe essere monolaterale e preferibilmente sinistra, in particolar modo in presenza di una importante policistosi epatica. In questi casi, infatti, vi è il rischio che rimuovendo il sostegno del rene destro il fegato significativamente aumentato di volume possa determinare una compressione della vena cava inferiore.

Un problema aggiuntivo è rappresentato dai pazienti anziani, sempre più numerosi nelle liste d'attesa per trapianto di rene. Questi molto spesso presentano un'**ipertrofia prostatica "occulta"**. Se questi pazienti conservano ancora una diuresi anche minima, prima del trapianto la prostatectomia andrebbe eseguita durante le procedure di preparazione, altrimenti questa dovrebbe essere rinviata dopo il trapianto e la ripresa della diuresi, mantenendo nel frattempo un catetere vescicale a permanenza.

Nefropatia di base

È ormai ben noto che un gran numero di patologie renali, in particolar modo quelle glomerulari, tendono a recidivare sul rene trapiantato. Come recentemente dimostrato, grazie ai dati del registro australiano dei trapianti, *la recidiva della nefropatia di base rappresenta una causa significativa del rene trapiantato*. Le possibilità di recidiva variano però in base alla nefropatia così come la possibilità di causare il fallimento del trapianto. L'esperienza maturata ha, infatti, dimostrato che per alcune particolari nefropatie il rischio di recidiva o di fallimento del trapianto è più alto che per altre. In questi casi il giudizio di trapiantabilità deve essere formulato con molta prudenza e a tale scopo sono state suggerite precise regole di comportamento.

Nei pazienti con *glomerulosclerosi focale* il rischio di recidiva e di fallimento del trapianto è di circa il 50%, soprattutto se il decorso della malattia è stato caratterizzato da una rapida progressione verso l'uremia e dalla persistenza di una sindrome nefrosica resistente alla terapia. I pazienti con queste caratteristiche andrebbero opportunamente informati dei rischi prima di inserirli in un programma di trapianto, sia da vivente sia da cadavere. Con ancora maggiore prudenza deve essere considerata la possibilità di un secondo trapianto se il primo è fallito per una recidiva precoce, dal momento che in questa situazione la recidiva e il fallimento si verificano nel 60-80% dei casi.

Un'altra nefropatia particolarmente rilevante in questo ambito è la *sindrome emolitico-uremica*. Questa presenta, infatti, un rischio elevato di recidiva nel rene trapiantato (30-40%) con un rischio, poi, ancora più elevato di perdita dell'organo trapiantato.

Pertanto, prima di dichiarare idoneo al trapianto un paziente con sindrome emolitico-uremica si dovrebbe avere la ragionevole certezza della completa guarigione clinica della malattia e possibilmente attendere almeno 3 mesi una volta certi che la malattia è clinicamente e funzionalmente spenta. Inoltre, i pazienti nei quali esiste il sospetto che la sindrome in questione possa avere causato il fallimento di un precedente trapianto vanno valutati con particolare attenzione ed eventualmente esclusi da un programma di trapianto. Infine, andrebbe sconsigliato il trapianto da vivente consanguineo quando vi sia il sospetto di una anomalia ereditaria del fattore H della cascata complementare.

GESTIONE DEL PAZIENTE IN LISTA D'ATTESA

Negli ultimi anni, l'incremento dei pazienti in dialisi, potenzialmente candidati al trapianto, non accompagnato da un pari aumento del numero di donatori ha determinato un progressivo allungamento del tempo medio di permanenza in lista d'attesa. È noto che il paziente in dialisi presenta numerose problematiche mediche, tra cui un ruolo fondamentale è svolto da quelle che interessano il *sistema cardiovascolare* e che tali problematiche tendono a progredire con passare del tempo. Pertanto nel corso del periodo di attesa in lista, che in Italia può raggiungere in media i tre anni, inevitabilmente le condizioni cliniche del potenziale candidato al trapianto potranno modificarsi significativamente.

È ovvio, quindi, che *la valutazione pretrapianto dei pazienti in trattamento sostitutivo dialitico non è un processo che si esaurisce al momento dell'inserimento in lista, ma deve proseguire senza soluzione di continuo finché il paziente rimane in lista d'attesa*. A tal fine, sono state disegnate una serie di linee guida di ausilio al clinico nel monitoraggio del paziente in dialisi, in particolare del paziente in attesa di trapianto di rene. Scopo di queste linee guida è ridurre al minimo possibile le comorbidità presenti al momento del trapianto, in modo da influenzare positivamente la sopravvivenza del paziente e dell'organo nel post-trapianto. Sulla base delle linee guida dell'*American Society of Transplantation*, riprese dalla Società Italiana di Nefrologia, il potenziale candidato andrebbe rivalutato annualmente mediante esami clinici e strumentali che ne confermino l'idoneità al trapianto. Pazienti che presentino comorbidità o un'età superiore a 65 anni dovrebbero, invece, seguire un programma di monitoraggio più stretto.

TRAPIANTO DI RENE: VALUTAZIONE PRETRAPIANTO**Definizione**

Processo mediante il quale viene definita l'idoneità al trapianto di rene del paziente con insufficienza renale cronica terminale (IRC).

Indicazioni

IRC in fase terminale, anche in fase predialitica nel caso del trapianto da donatore vivente (trapianto pre-emptive).

Trapianto da vivente o da cadavere?

L'opzione trapianto, per quel che riguarda il rene, può essere perseguita attraverso due modalità: il trapianto da donatore vivente e il trapianto da donatore cadavere. Il primo prevede la possibilità di ricercare tra i familiari del paziente un potenziale donatore. Una volta individuato, il potenziale donatore va valutato in base alla compatibilità immunologica con il ricevente e quindi studiato attentamente da un punto di vista clinico, per escludere la possibilità che la donazione possa rappresentare un danno al suo stato di salute. Per il trapianto da donatore cadavere, invece, il paziente va inserito in una lista d'attesa gestita a livello regionale o nazionale. Ogni qualvolta viene identificato un potenziale donatore cadavere nel territorio regionale i riceventi sono selezionati nell'ambito della lista di attesa in base alla loro compatibilità immunologica con il donatore. La legge 91/99 prevede che tali operazioni siano svolte dai Centri Regionali Trapianti (CRT) coordinati da centri interregionali (CIR) e sotto la supervisione del Centro Nazionale Trapianti (CNT).

Controindicazioni assolute

Tumori recenti o metastatici, infezioni croniche o in fase attiva, gravi patologie extrarenali, disabilità psichica, mancata compliance.

Protocollo di valutazione

La valutazione del paziente con IRC terminale da avviare al trapianto di rene, una volta escluse le principali controindicazioni assolute al trapianto, deve essere concentrata su una serie di problematiche la cui individuazione ed eventuale soluzione prima del trapianto ha il fine di ottimizzare sia la sopravvivenza dell'organo trapiantato sia quella del paziente dopo il trapianto. È, quindi, doveroso affrontare queste problematiche in maniera sistematica secondo algoritmi suggeriti dalle linee guida della *American Society of Transplantation*, della *American Society of Nephrology* e della Società Italiana di Nefrologia.

Secondo questi algoritmi ogni paziente candidato al trapianto andrebbe studiato prestando attenzione alle patologie cardio e cerebrovascolari, a quelle broncopolmonari e urologiche. Una considerazione particolare meritano la ricerca delle neoplasie e delle infezioni "occulte" e la valutazione della nefropatia di base in relazione alle potenziali recidive post-trapianto.

Una volta definita l'idoneità al trapianto questa, nel caso del programma di trapianto da donatore cadavere, va confermata periodicamente durante il tempo di permanenza in lista di attesa.

TRAPIANTO DI RENE: CHIRURGIA E FOLLOW-UP

G. Grandaliano, A. Schena, M. Battaglia, L. Gesualdo, F.P. Schena, F.P. Selvaggi

INTRODUZIONE

Il trapianto renale è *un atto chirurgico che si realizza con l'impianto di un rene, proveniente da un donatore vivente o cadavere, in un individuo (ricevente) affetto da insufficienza renale cronica (IRC) terminale che è compatibile*. Nel *trapianto da donatore vivente*, un soggetto sano dona uno dei due reni, solitamente il sinistro, a un ricevente istocompatibile. Nel *trapianto da donatore cadavere*, uno o due reni prelevati da donatore cadavere deceduto per morte cerebrale, sono impiantati nel ricevente istocompatibile. Il rene viene allocato nella fossa iliaca destra o sinistra, anastomizzando i vasi renali del donatore con i vasi iliaci esterni del ricevente e l'uretere del donatore con la vescica del ricevente.

Il trapianto di rene, quale opzione per il trattamento dell'*IRC terminale*, varia da paese a paese sia come numero totale di trapianti eseguiti che come rapporto fra trapianto da donatore vivente e trapianto da donatore cadavere. Particolari restrizioni legali e determinate barriere culturali sui criteri per la diagnosi di morte cerebrale o sulla donazione da vivente sono importanti fattori che ne condizionano la realizzazione.

Nei paesi con una efficientissima rete di donazione di organi (*organ procurement*), come la Spagna, si registrano da un lato liste di attesa con pochi pazienti e, dall'altro, una bassissima percentuale di trapianti da donatore vivente. Al contrario, nei paesi con basso *organ procurement*, si registrano lunghe liste d'attesa e alte percentuali di trapianti da donatori viventi, come negli Stati Uniti d'America, dove in alcuni Centri il trapianto da donatore vivente è il 60% dell'attività. In Europa, la donazione da vivente non supera il 10%. Singolare è l'esperienza del Giappone, dove esistono barriere culturali e, fino a oggi, restrizioni legali sull'accettazione dei criteri di morte cerebrale. Qui, è particolarmente sviluppata la donazione da vivente e, soprattutto, il prelievo degli organi a cuore fermo. Questa procedura viene realizzata con una particolare tecnica di perfusione che consiste nell'incannulamento endovascolare percutaneo direttamente in ambiente rianimatorio.

PERCHÉ IL TRAPIANTO DI RENE

I pazienti con IRC terminale in trattamento dialitico, quasi sempre lamentano sintomi come affaticamento e senso di malessere generale che, il più delle volte, non trovano soluzione, nonostante oggi, si compensi meglio l'anemia con la somministrazione di eritropoietina. Inoltre, non esiste un trattamento dialitico o una terapia medica di supporto in grado di riequilibrare adeguatamente il metabolismo calcio-fosforo.

Per la maggior parte dei pazienti con IRC terminale il trapianto di rene rappresenta oggi l'unico mezzo per migliorare la qualità della vita e correggere gli effetti negativi dell'alterato metabolismo calcio-fosforo sullo scheletro. Non bisogna, al tempo stesso, dimenticare che non esiste un trapianto senza conseguenze: ogni trapianto è inevitabilmente esposto alla progressiva condizione della malattia renale cronica (MRC).

Storia

Nel 1902, il chirurgo austriaco Ulman realizzò il primo trapianto di rene sperimentale nel cane alloggiando l'organo nel collo dell'animale e anastomizzando l'arteria e la vena renale rispettivamente con l'arteria carotide e la vena giugulare. Il francese Carrel, tra il 1904 e il 1910, realizzò le anastomosi vascolari con i vasi iliaci descrivendo per la prima volta la tecnica ancora oggi eseguita. Nel 1946, i chirurghi statunitensi, Hufnagell, Landsteiner e Hume, realizzarono un trapianto di rene prelevato da un cadavere in una giovane donna affetta da insufficienza renale acuta. Le anastomosi vascolari vennero eseguite con i vasi del braccio della paziente. L'organo funzionò per circa 2 giorni, poi venne rimosso, ma riuscì a far superare alla paziente lo stato di coma uremico e farla tornare alla vita normale. Dopo questa incoraggiante esperienza, nel 1951, Hume realizzò una serie di 13 trapianti, con il rene alloggiato all'interno della coscia. Le anastomosi vascolari furono realizzate con i vasi femorali, tranne uno. In tutti i casi il rene fu rigettato in poche ore o in poche settimane. Nel 1954, Murray realizzò con successo il primo trapianto renale tra gemelli monozigoti al Peter Bent Brigham Hospital di Boston. Per la prima volta l'organo venne alloggiato nella fossa iliaca, i vasi renali furono anastomizzati all'arteria e vena iliache e l'uretere alla vescica. Dopo questo successo il trapianto renale tra gemelli omozigoti divenne un intervento chirurgico universalmente accettato e diffuso. Tuttavia, la barriera immunologica permaneva insormontabile nei trapianti con donatore geneticamente non identico al ricevente, nei quali il rigetto si verificava pressoché costantemente. Nel 1958, Murray tentò di prevenire l'insorgenza di episodi di rigetto sopprimendo mediante radioterapia (*total body irradiation*) il sistema immunocompetente del ricevente; i risultati non furono incoraggianti soprattutto per la frequente insorgenza di infezioni. Nel 1962, l'avvento dell'azatioprina rappresentò un importante progresso nel campo dell'immunosoppressione in quanto l'uso di tale farmaco ridusse notevolmente l'incidenza degli episodi di rigetto. Ad essa fu presto associato il prednisolone. A metà anni Settanta, furono introdotte le globuline anticorpali policlonali antitimociti (ATG) e le globuline antilinfocitiche (ALG). Con l'associazione di azatioprina e corticosteroidi come trattamento di base, e con l'aggiunta di ATG e/o ALG nella fase di induzione o per il trattamento del rigetto steroide-resistente, si ottenne un successo del trapianto del 50% a 1 anno, con una mortalità del 10%-20%. La situazione cambiò nettamente negli anni Ottanta con l'introduzione della ciclosporina A, isolata, alla fine degli anni Settanta, da un derivato fungino dal farmacologo svizzero Jean Borel. Roy Calne eseguì nel 1978 il primo *trial* clinico con tale farmaco, ottenendo un sostanziale miglioramento della sopravvivenza del rene trapiantato, 80% a 1 anno: diminuì la mortalità nonostante la maggiore attività immunosoppressiva, con una significativa riduzione dei corticosteroidi, e una contestuale riduzione delle complicanze mediche e chirurgiche. Ciclosporina, azatioprina e corticosteroidi hanno rappresentato fino a qualche anno fa i cardini fondamentali della terapia immunosoppressiva, la cosiddetta triplice terapia. Nel 1985 furono introdotti gli anticorpi monoclonali OKT3, impiegati negli episodi acuti di rigetto, sebbene la tossicità ne limitasse l'uso. Con l'introduzione degli anticorpi monoclonali, negli anni Novanta si raggiungeva una percentuale di successo del trapianto di rene a un anno intorno al 90% con una mortalità minima. Con l'introduzione nel trapianto di fegato prima e di rene poi di un altro inibitore della calcineurina, il tacrolimus (FK506), si introdusse un valido sostituto della ciclosporina A, con comparabile efficacia. Mentre, dopo tanti anni, con il micofenolato mofetile (MMF), si riuscì a trovare un sostituto della azatioprina più efficace e gravato da minore tossicità epatica. MMF viene somministrato sempre in associazione al corticosteroide e a un inibitore della calcineurina, ciclosporina A o tacrolimus. Successivamente, altri farmaci immunosoppressori sono stati introdotti per il trapianto di rene quali gli anticorpi monoclonali basiliximab e daclizumab, gli anticorpi antitimociti e, nel 1999, gli inibitori di mTOR (*mammalian target of rapamycin*), il sirolimus e l'everolimus. Tutti questi nuovi farmaci e altri in via di sperimentazione e prossimi a entrare nell'impiego clinico rappresentano un ulteriore passo avanti verso l'ormai prossimo obiettivo di stratificare i pazienti per classi di rischio di rigetto o per classi di comorbidità e predisporre un protocollo personalizzato di immunosoppressione, che escluda fin dall'inizio l'impiego dei corticosteroidi.

- **Quando e quale organo trapiantare nel paziente con IRC terminale in trattamento dialitico.** La domanda alla quale è opportuno rispondere, considerati i buoni livelli delle terapie sostitutive e le ormai lunghissime sopravvivenze dei pazienti in emodialisi o in peritoneodialisi, è se convenga in ogni caso eseguire un trapianto di rene, soprattutto se si tratta di dover decidere di trapiantare un rene che rientri nei **Criteri Estesi dei Donatori** (*expanded criteria donor*, ECD) (vedi oltre). In uno studio recente (Fig. 15.1), è stata valutata

la sopravvivenza dei pazienti dall'inizio dell'IRC terminale trattata con la terapia sostitutiva (dialisi), in funzione delle modalità di trattamento: permanenza in dialisi, trapianto di rene da donatore vivente, trapianto da donatore standard o, infine, da donatore marginale (ECD). L'età del paziente è stata messa in funzione del periodo trascorso in dialisi fino a 2 anni e fra 2 e 4 anni pretrapianto e per tipo di trapianto. Sulla base di questi dati, i pazienti più giovani (di età fra i 18 e i 39 anni) avevano un'aspettativa di vita significativamente più lunga con un trapianto da donatore vivente (27,6 anni) o in caso di trapianto di rene da donatore ottimale (24,6 anni) anche dopo 4 anni di dialisi rispetto a coevi che ricevevano un rene da donatore marginale con solo 2 anni di dialisi (17,6 anni). Comunque, nei riceventi più anziani (65 anni), l'aspettativa di vita quando veniva trapiantato un rene da ECD dopo 2 anni di dialisi (5,6 anni) era comparabile a un rene da donatore standard (5,3 anni) o da donatore vivente (5,5 anni) dopo 4 anni di dialisi. In altre parole, al soggetto più giovane va trapiantato, anche dopo 4 anni di dialisi, o un rene da donatore vivente o da donatore standard. Il soggetto anziano va, al contrario, trapiantato appena possibile, anche con un rene da donatore marginale: i risultati ottenuti con un rene da vivente o da donatore standard dopo 4 anni di dialisi erano sovrapponibili a quelli dell'ECD dopo 2 anni. Il dato era particolarmente valido per soggetti anziani con diabete, le cui peggiori condizioni vascolari predispongono a un più alto numero di complicanze. La percentuale di mortalità dopo il trapianto è più alta, ed è più breve il periodo di ritorno in dialisi. La maggior parte delle morti avviene per accidenti cardiovascolari e per infezioni. Né vi è alcuna misura terapeutica in grado di ridurre questo rischio. Come anche non è stata dimostrata alcuna differenza nella sopravvivenza del rene trapiantato e del paziente fra reni da donatore standard o da donatore marginale.

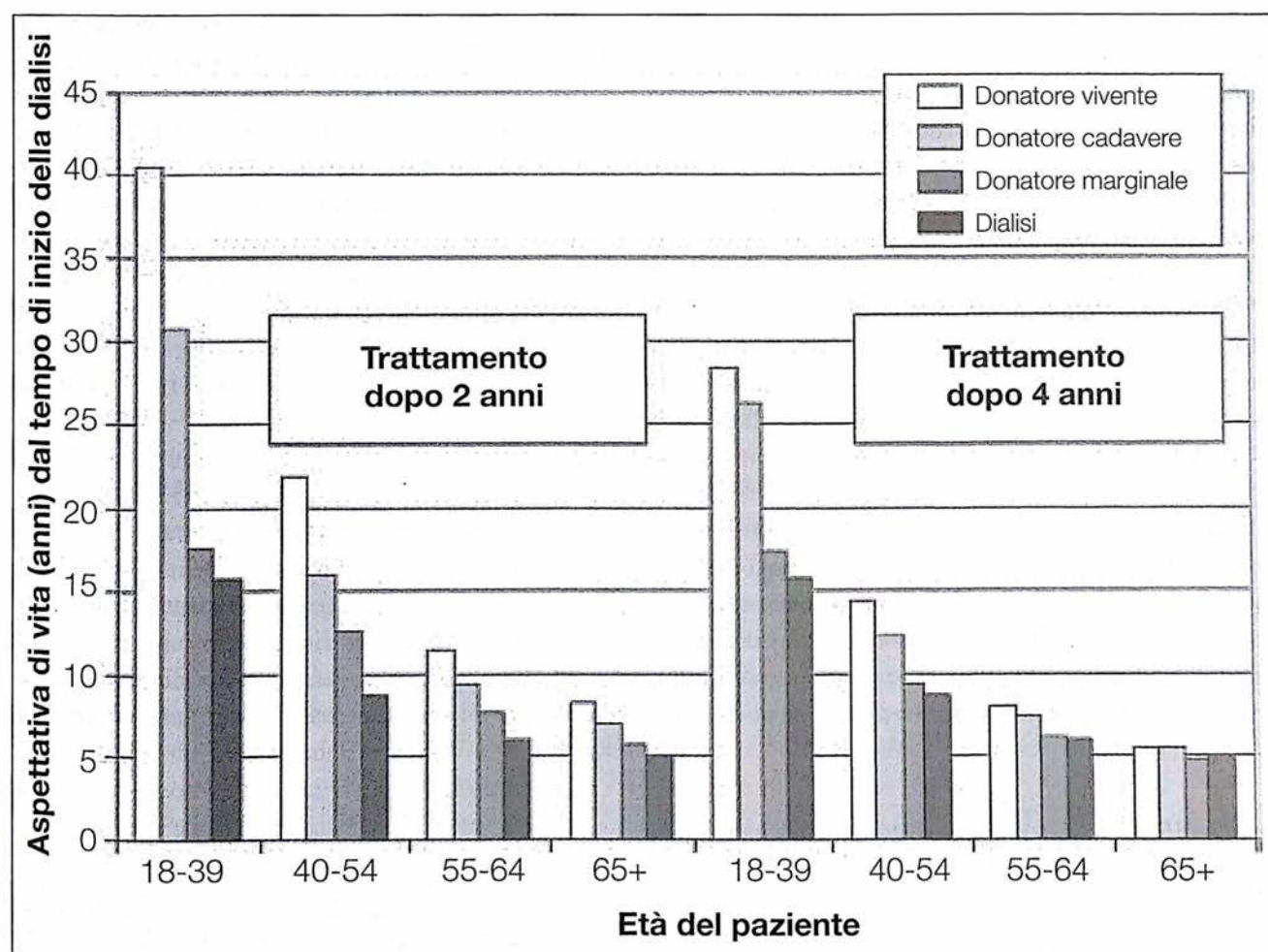


Figura 15.1 Aspettativa di vita (anni) dei pazienti in IRC terminale stratificati per gruppi di età e tipo di trattamento. (da: Schold JD, Meier-Kriesche HU: Which Renal Transplant Candidates Should Accept Marginal Kidneys in Exchange for a Shorter Waiting Time on Dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 532-538)

- **Rischio di morte dopo trapianto rispetto alla dialisi.** Nel breve periodo dopo il trapianto il rischio di morte è più alto per i trapiantati di rene rispetto a chi resta in dialisi. Tale rischio è più alto nei soggetti che hanno ricevuto un rene da donatore “marginale” rispetto al donatore “ideale”. È stato calcolato che sono necessari 100 giorni per un trapianto da donatore ottimale e quasi il doppio per un rene da donatore “marginale” perché il rischio di morte dopo trapianto si equivalga a quello di chi rimane in dialisi. Dopo, però, il rischio di morte va sempre diminuendo rispetto alla dialisi, fino a diventare la metà per il trapianto da donatore vivente e il 75% per il trapianto da donatore cadavere a 2 anni dall'intervento chirurgico.

Indicazioni e controindicazioni

I progressi realizzati nel campo dell'immunosoppressione e della tecnica chirurgica consentono, oggi, di estendere le **indicazioni** al trapianto a un numero di patologie sempre maggiore: glomerulonefriti croniche, pielonefrite cronica, nefropatia diabetica e rene policistico rappresentano le patologie renali responsabili di IRC, a seguito delle quali il trapianto viene più frequentemente eseguito. Le **controindicazioni** al trapianto possono essere assolute e relative, come indicato nella tabella 15.1. Tra quelle **assolute**, la più importante è rappresentata dalla presenza di neoplasie recenti o metastatiche o di infezioni croniche o in fase attiva; infatti, l'uso di farmaci immunosoppressori favorisce sia la progressione tumorale sia la crescita batterica. Le controindicazioni **relative** sono rappresentate dall'età avanzata e dalla disabilità psichica.

Istocompatibilità

Si definisce **allotrapiantato** o **trapianto allogenico**, il trapianto si realizza fra individui geneticamente diversi ma della stessa specie, si definisce allotrapianto o trapianto allogenico. Questo tipo di trapianto stimola una risposta immune, allorispota, mediata da linfociti alloreattivi. Il successo di un trapianto renale è anche legato al grado di similarità genetica tra donatore e ricevente. Fondamentale per questa funzione è la capacità del sistema immunologico di discriminare i propri antigeni da antigeni non propri. In condizioni normali, il compito principale del sistema immunitario è quello di difendere l'organismo contro le infezioni ma anche di agire contro i tessuti dell'ospite. La risposta immune all'allotrapianto è la classica risposta agli antigeni non propri. Il **sistema HLA** rappresenta nell'uomo il sistema maggiore di istocompatibilità ed è costituito da un gruppo di antigeni presenti sulla superficie cellulare. Tale sistema antigenico rappresenta nel trapianto la maggiore barriera immunologica, poiché il suo riconoscimento da parte delle cellule immunocompetenti attiva la risposta immunologica che induce il rigetto.

Gli antigeni costituenti il sistema HLA sono glicoproteine codificate da geni presenti sul braccio corto del **cromosoma 6** in sei differenti **loci** denominati A, B, C, DP, DQ e DR. Un ampio numero di alleli è codificato in ciascun **locus** genico. Per la compatibilità tra donatore e ricevente sono valutati due differenti gruppi antigenici nel sistema HLA: antigeni di classe I e antigeni di classe II. Gli **antigeni di classe I** sono espressi dai **loci** A, B, C; essi sono ubiquitariamente presenti non solo sulla membrana plasmatica delle cellule renali, ma anche su quelle di altri organi trapiantabili quali cuore, polmoni, fegato e pancreas. Gli **antigeni di classe II**

Tabella 15.1 Controindicazioni al trapianto di rene

Assolute	Relative
• Tumori recenti o metastatici • Infezioni croniche o in fase attiva • Gravi patologie extrarenali (cardiopatie croniche e progressive, malattie polmonari croniche, vasculopatie ecc.) • Assenza di compliance verificata in precedenti trapianti	• Età avanzata • Ossalosi • Disabilità psichica

Tabella 15.2 Priorità nella selezione di donatore e ricevente in ordine decrescente di compatibilità del sistema HLA

• Gemello omozigote	• Figlio con aplotipo HLA
• Gemello dizigote	• Identico
• Fratello o sorella con HLA-A, B e DR identico	• Genitore con aplotipo HLA
• Fratello o sorella con un aplotipo HLA-identico	• Identico
• Fratello o sorella con almeno due antigeni identici (A e/o B e DR)	• Parenti di primo grado
	• Cadavere con due o più antigeni HLA-identici (A e/o B e DR)
	• Cadavere con meno di due antigeni HLA-identici

(DP, DQ e DR) sono espressi da un minor numero di elementi cellulari, tra cui i linfociti B, i monociti-macrofagi e le cellule dendritiche.

Prima del trapianto vengono considerati per la tipizzazione tissutale del ricevente e del donatore solamente gli antigeni A, B e DR. La compatibilità del sistema HLA viene rispettata secondo un ordine di priorità indicato in maniera decrescente nella tabella 15.2. La presenza di anticorpi diretti contro gli antigeni HLA del donatore che si possono essere formati nel corso della gravidanza, di emotrasfusioni o di precedente trapianto causa il rigetto iperacuto, che si realizza, cioè, immediatamente dopo la riperfusione del rene al tavolo operatorio in maniera di solito irreversibile, o il rigetto acuto accelerato, un processo sempre anticorpo-mediato, che si sviluppa precocemente dopo il trapianto. La valutazione degli anticorpi HLA nel siero di un candidato al trapianto è l'equivalente della determinazione del gruppo ABO nell'emotrasfusione. La meticolosa valutazione del **cross-matching** linfocitario pretrapianto (vedi oltre) ha virtualmente eliminato il rigetto iperacuto. La presenza di anticorpi IgG citotossici anti-HLA del ricevente è una "forte" controindicazione al trapianto. Molti centri, oltre al test di citotossicità, impiegano tecniche di quantificazione degli anticorpi circolanti anti-pool di antigeni HLA comunemente trovati nella popolazione locale. I risultati sono usualmente espressi come la percentuale di cellule del *panel* che sono uccise dal siero testato. Gli anticorpi anti-HLA che sono dosati costituiscono il *panel-reactive-antibody* o PRA. Così, su un *panel* contenente 50 cellule, una reazione positiva contro 30 cellule del donatore rappresenta un PRA del 60%. Molto semplicemente si può concludere che il 60% dei potenziali donatori non sarà accettato da quel ricevente perché nel suo siero ci sono anticorpi preformati. Altri sistemi più precisi per determinare anticorpi circolanti anti-HLA sono: *anti-human globulin* (AHG), *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), citometria a flusso (*flow cytometry*).

Il "**cross-match**" **pretrapianto**. Consiste nel fare interagire *in vitro* i linfociti del donatore con il siero del potenziale ricevente: l'eventuale formazione di immunocomplessi viene quindi visualizzata mediante l'utilizzo di anticorpi monoclonali. Una positività del *cross-match* significa che ci sono anticorpi preformati contro gli antigeni di superficie delle cellule del rene da trapiantare e, quindi, esistono i presupposti per un rigetto iperacuto. Gli antigeni allogenici HLA del donatore rappresentano il principale bersaglio per l'innescare dei processi di rigetto del rene trapiantato. Il grado di istocompatibilità, il numero, cioè, di antigeni HLA in comune fra il donatore e il ricevente, impatta sulla sopravvivenza a lungo termine del trapianto. Per questo motivo nella maggior parte dei Centri Trapianto di Rene il *cross-match*, ovvero la valutazione della istocompatibilità, è stato inserito nei criteri di allocazione degli organi, attribuendogli il massimo punteggio nella selezione del potenziale ricevente (vedi oltre).

L'avvento della ciclosporina e dei nuovi potenti farmaci immunosoppressori consente oggi di ottenere buoni risultati anche nei trapianti realizzati con scarsa compatibilità tra donatore e ricevente. Il **gruppo sanguigno** rappresenta, tuttavia ancora oggi, un'importante barriera antigenica tra donatore e ricevente: l'incompatibilità tra differenti gruppi ABO può indurre l'insorgenza di un rigetto iperacuto e per tale motivo viene generalmente evitata. L'allocazione degli organi da trapiantare rispetto al gruppo ABO segue le stesse regole dell'emotrasfusione (Tab. 15.3).

Tabella 15.3 Compatibilità di gruppi sanguigni

Gruppo	Dona	Riceve
O	O; A; B; AB	O
A	A; AB	O; A
B	B; AB	O; B
AB	AB	O; A; B; AB

- **Il sistema di allocazione degli organi.** Quando si rende disponibile un organo da trapiantare, nella scelta del potenziale ricevente si seguono precise regole. In genere, si rispettano i seguenti criteri:
 - compatibilità del gruppo sanguigno;
 - tempo di permanenza in lista d'attesa;
 - qualità del *cross-match*, con un "bonus" per quei pazienti sensibilizzati (o iperimmuni) che abbiano un *cross-match* negativo, per i giovani perché hanno maggiore aspettativa di vita, e per chiunque abbia in precedenza donato un organo e ora ne richieda uno perché in dialisi.

Tutti i sistemi di allocazione degli organi subiscono aggiustamenti nel tempo a seguito dell'analisi dei risultati ottenuti. In tutti i casi si è sempre cercato di bilanciare l'equità (il fatto di essere da più tempo in lista di attesa) con le esigenze mediche (il migliore HLA *matching* per migliorare la sopravvivenza del paziente e dell'organo). Negli anni, tuttavia, molti fattori sono cambiati, soprattutto in conseguenza della notevole sproporzione che si è venuta a creare fra pazienti in lista d'attesa e organi donati. La popolazione in attesa di un trapianto di rene è cresciuta non solo come numero ma anche come età. Attualmente, più della metà dei soggetti ha un'età maggiore di 50 anni. La presenza di lunghe liste di attesa e di pazienti più anziani con molte comorbidità ha fatto aumentare il numero dei pazienti che muoiono prima di ricevere un organo. Fino all'inizio degli anni Novanta, i criteri di selezione del donatore erano restrittivi: venivano, infatti, esclusi i donatori di età maggiore di 50 anni, o di età inferiore in presenza di comorbidità quali l'ipertensione e il diabete mellito. Attualmente, con i progressi ottenuti nella immunosoppressione, e, soprattutto, il già menzionato problema delle lunghe liste d'attesa hanno determinato un allargamento dei criteri di selezione del donatore, fino ad accettare, in ultima analisi, qualunque donatore.

IL DONATORE

La maggior parte dei donatori di organi solidi è un individuo deceduto per morte cerebrale e a cuore battente. In passato, questi donatori erano soprattutto vittime di incidenti stradali. Da quando, però, sono stati "espansi i criteri di idoneità alla donazione", sono prevalenti le altre cause di morte cerebrale quali gli accidenti vascolari, l'anossia cerebrale di varia natura, i tumori cerebrali non metastatici. Ancora oggi esistono **controindicazioni assolute e relative** al prelievo di organi da donatore cadavere (Tab. 15.4).

L'età del donatore

IL DONATORE "IDEALE"

È il donatore non iperteso, di età compresa fra i 10 e i 39 anni, la cui causa di morte non sia stata un accidente vascolare, e la cui creatininemia al momento del prelievo non sia superiore a 1,5 mg/dl. In considerazione della carenza di organi, c'è la tendenza ad accettare donatori di qualunque età. L'utilizzo di reni da donatori di età inferiore a 5 anni è associato a un aumentato rischio di complicazioni chirurgiche e a una minore tolleranza agli episodi di disfunzione del trapianto. Vi sono, tuttavia, molti centri che li utilizzano, trapiantandoli *en bloc* (vedi trapianto pediatrico).

Tabella 15.4 Controindicazioni alla donazione di organi da cadavere

Assolute	Relative
• Insufficienza renale cronica • Neoplasie maligne potenzialmente metastatizzanti • Ipertensione arteriosa severa • Sepsi batterica non trattata • Corrente abuso di droghe per via endovenosa • Prolungata ischemia calda • Insufficienza renale acuta oligurica	• Età >60aa • Età <5aa • Infezione trattata • Necrosi tubulare acuta non oligurica • Positività per HCV • Positività per l'HBV • Positività per l'HIV • Diabete mellito. LES • Perforazione intestinale con spillage • Ischemia fredda prolungata • Comportamento ad alto rischio (droghe non per uso endovenoso, prostituzione ecc.)

IL DONATORE “ANZIANO”/IL DONATORE MARGINALE/I DONATORI DA CRITERI ALLARGATI

Vi è in tutto il mondo la tendenza a impiegare organi da donatori anziani. Sin dal 2002, più di un terzo degli organi trapiantati provengono da donatori di età superiore ai 50 anni. Si tratta, in ogni caso, di morti cerebrali post-traumatiche o, più frequentemente, a seguito di ictus cerebrale. Prima di procedere all'impiego di tali organi se ne accerta l'idoneità utilizzando parametri clinici oppure si esegue una valutazione istologica su biopsia renale eseguita con ago o a cuneo, immediatamente dopo il prelievo. Sia nella valutazione clinica sia in quella istologica sono stati stabiliti punteggi (*score*) di riferimento per il giudizio di impiego di questi organi. Comunemente, si segue la regola dell'*old for old*, ovvero l'organo da donatore anziano si trapianta a un ricevente anziano, con tutte le conseguenze che ne possono derivare. Il termine “donatore marginale” non è lo stesso del donatore “anziano”. Esso, piuttosto, comprende il donatore di rene *borderline*, ovvero il donatore di età molto avanzata, prolungata ischemia calda o fredda, insufficienza renale al momento del prelievo. Il concetto di *expanded criteria donor*, invece, è stato introdotto negli USA per indicare lo sforzo per incrementare l'uso dei reni che altrimenti sarebbero stati scartati, e consiste, prevalentemente, nel tentativo di ridurre al minimo la lunghezza dell'ischemia fredda. I reni da ECD sono definiti dalle caratteristiche del donatore e sono associati a un 70% di aumentato rischio di perdita della funzione del rene trapiantato a 2 anni, quando confrontati con il trapianto da donatore ideale. In ultima analisi, il donatore marginale è per definizione ogni donatore di età superiore ai 60 anni, o il donatore di età compresa fra i 50 ed i 60 anni che presenta due dei tre fattori di rischio:

1. incidenti cardiovascolari quale causa di morte cerebrale;
2. storia di ipertensione;
3. creatininemia al prelievo dell'organo >1,5 mg/dl.

TECNICA CHIRURGICA

Il trapianto, tranne casi particolari in cui non si possa utilizzare la vescica per l'anastomosi urinaria, viene sempre eseguito in posizione eterotopica rispetto alla loggia renale: in fossa iliaca destra o sinistra, o nelle due fosse contemporaneamente in caso di trapianto doppio. L'incisione può essere inguinale secondo Gibson o mediana sottombelico-pubica. In ogni caso si preferisce ricavare uno spazio extraperitoneale. In particolari situazioni rappresentate da un rene di dimensioni aumentate rispetto al bacino, per esempio nel trapianto pediatrico, si può alloggiare il rene anche all'interno della cavità peritoneale, eseguendo un'apertura del peritoneo nella doccia parieto-colica destra o sinistra. L'incisione, che più comunemente viene utilizzata, è quella obliqua sulla parete addominale partendo dalla sinfisi pubica e spostandosi in alto e lateralmente fino alla cresta iliaca, rimanendo 5 cm medialmente. Tale incisione può essere estesa lateralmente verso il fianco o in alto, fino alla punta della dodicesima costa, se è necessaria una maggiore esposizione. Quando non ci sono motivi

chirurgici particolari, si preferisce allocare il rene in fossa iliaca destra in virtù di una migliore accessibilità alla vena iliaca esterna per l'anastomosi con la vena renale. In caso si utilizzi per l'anastomosi arteriosa l'arteria iliaca interna, è preferibile invertire la sede: rene destro in fossa iliaca sinistra e viceversa. Per un secondo trapianto, si preferisce utilizzare l'asse iliaco libero, mentre per un terzo trapianto con i due assi vascolari già utilizzati, si preferisce un'incisione mediana transperitoneale o sempre un'incisione inguinale più alta e l'utilizzo di distretti vascolari più craniali.

• **Anastomosi vascolari.**

- *L'anastomosi venosa* viene eseguita per prima, perché è mediale rispetto all'arteria e per ridurre i tempi di ischemia a carico dell'arto inferiore da prolungata chiusura dell'arteria iliaca esterna, qualora si scelga quest'ultima per l'anastomosi arteriosa. La vena renale viene anastomizzata in termino-laterale alla vena iliaca esterna con sutura non riassorbibile. Se ci sono due o più vene, si può con sicurezza utilizzare solo la più grande e legare le altre: il circolo venoso renale, a differenza di quello arterioso che è di tipo terminale, è dotato di una abbondante rete collaterale che, in breve, ripristina un normale scarico venoso. Nel trapianto di rene da donatore cadavere, per facilitare l'anastomosi della vena renale destra, a volte molto breve, la si può allungare con un patch di vena cava.
- *Anastomosi arteriosa.* L'arteria renale del donatore può essere anastomizzata in termino-laterale con l'arteria iliaca esterna o in termino-terminale con l'ipogastrica. Nel donatore cadavere, l'arteria viene prelevata con un patch di aorta chiamato *carrel patch*, che facilita l'anastomosi con l'arteria iliaca esterna. Quando ci sono arterie renali multiple anche fino a 5 rami arteriosi che partono direttamente dall'aorta, quando possibile, come nel caso di donazione da cadavere, si utilizza il patch di aorta con tutte le arterie, e questo viene anastomizzato all'iliaca esterna attraverso una arteriotomia anche di qualche centimetro. Oppure, come nel donatore vivente in cui non è possibile utilizzare il patch di aorta, le diverse arterie renali si possono unire una all'altra per avere un solo ramo da anastomizzare alla iliaca. Tutte le anastomosi vengono eseguite con materiale non riassorbibile (polipropilene).

- **Anastomosi urinaria.** La continuità delle vie urinarie può essere ottenuta in vario modo: impiegando l'uretere del donatore per l'anastomosi con la vescica (ureteroneocistostomia), o con l'uretere del ricevente (uretero-ureteroanastomosi); oppure utilizzando la pelvi del donatore che, a sua volta, può essere anastomizzata con l'uretere del ricevente (pielo-ureteroanastomosi), o direttamente con la vescica (pielo-cistoanastomosi). Quando riabilitata anche a distanza di moltissimi anni, la vescica, se normale prima che il paziente andasse in dialisi, riprende a funzionare regolarmente, perché, come tutti i visceri cavi dotati di una muscolatura liscia, mantiene "autonomamente" un suo tono anche in assenza di contenuto. In presenza di ileocistoplastiche di ampliamento con persistenza dell'uretere nativo, conviene in ogni caso utilizzarlo per la continuità della via urinaria. Ma, anche un condotto ileale, se preesistente può servire per la derivazione urinaria.

- *Tecniche di reimpianto ureterale in vescica.* Il reimpianto dell'uretere in vescica deve essere fatto, possibilmente, con tecnica antireflusso, anche se, con una vescica "normale" in assenza, cioè, di alte pressioni al suo interno, anche una anastomosi refluenta non crea problemi sulla funzione renale, purché il reflusso sia a basse pressioni e non ci sia infezione.
- *Tecnica di Lich-Gregoire.* È una tecnica di impianto extravescicale, che non prevede l'apertura della vescica per il confezionamento dell'anastomosi. La vescica viene priempita per distenderne le pareti; si aprono quindi gli strati sieroso e muscolare dell'organo incidendo sulla volta o lateralmente; si espone la mucosa e si posizionano dei punti di reperi per fissare l'uretere, preventivamente spatulato, agli angoli della breccia; si incide quindi la mucosa della vescica e la si anastomizza all'uretere con una sutura riassorbibile. Il meccanismo anti-reflusso viene creato coprendo l'ultimo tratto dell'uretere con la chiusura della parete muscolare precedentemente aperta mediante sutura riassorbibile 3/0.
- *Tecnica di Politano-Leadbetter.* È una tecnica intravescicale, in cui la vescica viene aperta con un'incisione sulla volta per poter confezionare l'anastomosi dall'interno; si apre quindi

un foro attraverso la parete così esposta e si fa passare l'uretere del donatore all'interno dell'organo; si crea a questo punto un tragitto sottomucoso con delle forbici smusse e si trascina con delle pinze l'uretere all'interno di questo tunnel, fissandolo a una delle estremità; l'intervento si conclude chiudendo la parete vescicale aperta all'inizio dell'intervento.

L'anastomosi urinaria può essere protetta per il primo periodo da uno stent ureterale che viene successivamente rimosso in endoscopia. In ogni caso, un catetere vescicale tipo Foley viene lasciato in sede per non meno di 4 giorni, a meno di alterazioni funzionali della vescica.

- **Trapianto pediatrico.** Per bambini di peso superiore a 25 kg, la tecnica di trapianto è simile a quella già descritta per l'adulto; altrimenti, si procede con larghe incisioni e anastomosi su grossi vasi (vasi iliaci comuni o aorta e cava) per la necessità di ricorrere spesso a reni di dimensioni maggiori. Per donatori al di sotto dei 2 anni di vita, entrambi i reni, per le loro piccole dimensioni, vengono trapiantati *en bloc*, cioè lasciandoli connessi ad aorta e cava e anastomizzando queste ultime ai vasi iliaci del ricevente.
- **Trapianto doppio di rene.** Vi si ricorre per supplire alla ridotta massa nefronica in caso di donatori marginali per età e/o comorbidità, i cui reni sono a maggior rischio di deficit funzionale nel post-trapianto. In questo caso, entrambi gli organi del donatore vengono dati al ricevente, allocandoli sempre in fossa iliaca dallo stesso lato o da entrambi i lati. In quest'ultimo caso, si possono effettuare due separate incisioni o una mediana. La tecnica chirurgica è simile a quella già descritta per il trapianto singolo, con la variante, per il trapianto doppio monolaterale, di impiantare i due ureteri in vescica congiuntamente o separatamente (Fig. 15.2).
- **Complicanze chirurgiche del trapianto di rene.** Conoscere le possibili complicanze di un trapianto di rene è importante, dato che il quadro clinico con cui si presentano non è quasi mai patognomonico e necessita di diagnosi differenziale: un'anuria può essere infatti dovuta a complicanze mediche (per es., un rigetto) o chirurgiche (per es., una deiscenza dell'anastomosi urinaria), così come febbre e dolore in sede di trapianto, indicativi, potenzialmente, anche di un'infezione della ferita chirurgica. Si descrivono qui le più frequenti complicanze chirurgiche, tipiche del peri- e postoperatorio.
 - **Infezioni chirurgiche:** attualmente rare (meno dell'1% delle complicanze note) se comparate col passato, date le routinarie procedure di antisepsi, la profilassi antibiotica (generalmente attuata con cefalosporine) e la riduzione dei dosaggi di cortisone e altri immunosoppressivi per l'induzione e il mantenimento della terapia antirigetto. Quando riconosciute (spesso esordiscono con febbre e dolore), vanno immediatamente trattate con una terapia antibiotica o antimicotica ad ampio spettro e, se ascessualizzate, col drenaggio al fine di evitare la contaminazione delle anastomosi vascolari (come nell'aneurisma micotico dell'arteria renale) e la loro deiscenza su base infettiva.
 - **Linfocele:** è una raccolta perirenale di linfa derivante dai vasi linfatici che decorrono lungo i vasi iliaci e da quelli che emergono dalla capsula del rene trapiantato, che si sviluppa da alcuni giorni a settimane dopo l'intervento chirurgico, di incidenza variabile (per lo più legata all'estensione della dissezione chirurgica e alla preventiva legatura dei linfatici) e di dimensioni variabili. Raccolte di grandi o piccole dimensioni possono dare luogo a compressione delle strutture vicine, ostacolando il circolo linfatico dell'arto inferiore (edema asimmetrico), quello venoso, con rischio di trombosi venosa profonda, o anche il drenaggio di urine con idronefrosi. Nei casi più gravi, la raccolta può essere palpabile e dislocare i visceri addominali o causare incontinenza da compressione della vescica (e riduzione della sua capacità). La diagnosi di linfocele è prettamente ecografica, con il riscontro di una raccolta anecogena, a volte seppimentata, a pareti nette e tese. Diagnosi differenziale va fatta con gli ematomi colliquati e con gli urinomi (raccolte di urine derivanti da deiscenza dell'anastomosi urinaria). In questo caso, una semplice puntura evacuativa permetterà di riconoscere come da linfocele un liquido giallo paglia, limpido, a elevata concentrazione proteica e con una creatinina pari a quella del siero. Si può procedere a questo punto al posizionamento eco-gui-

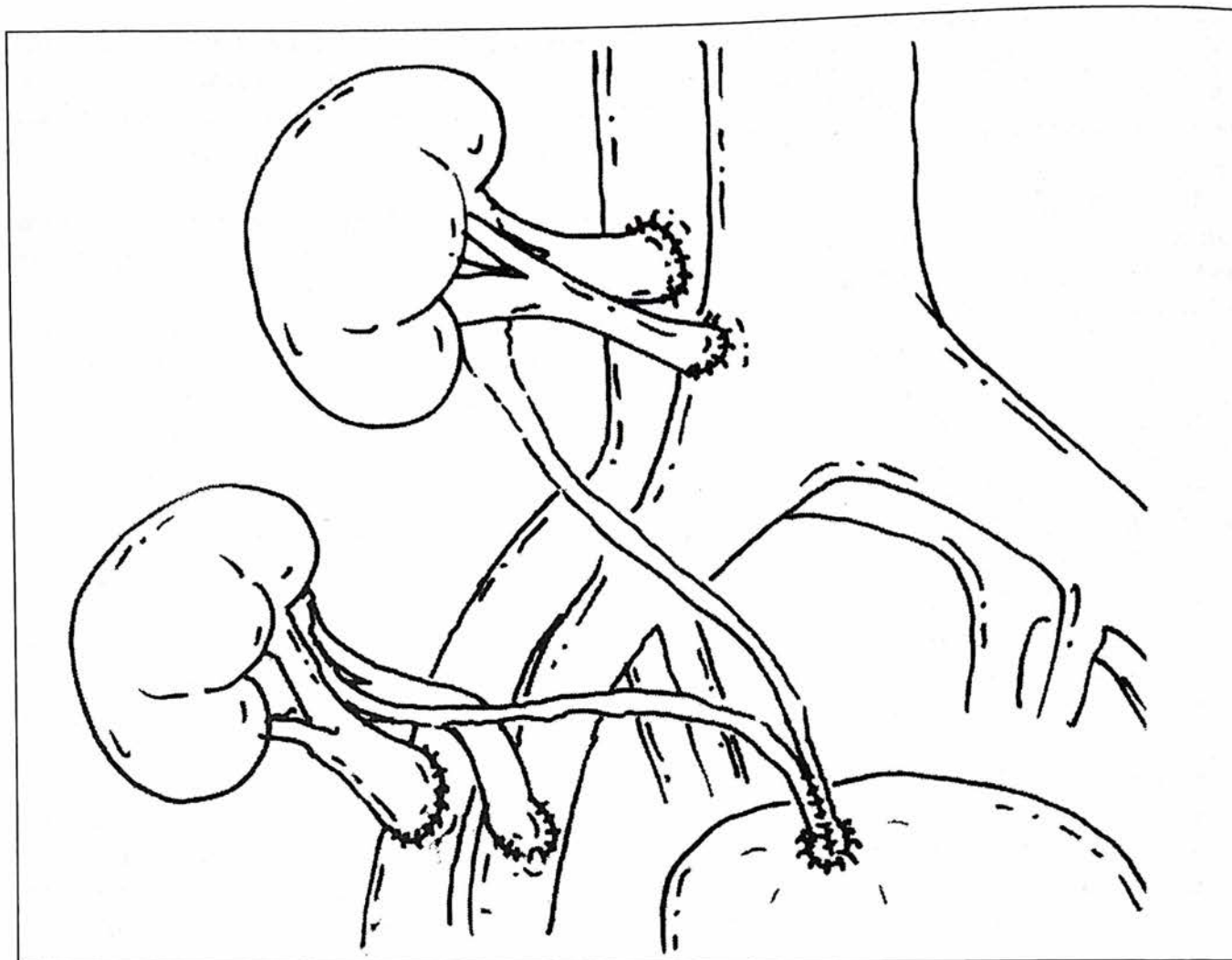


Figura 15.2 Doppio trapianto di rene omolaterale. Il rene destro viene trapiantato superiormente anastomizzando i vasi con l'arteria e la vena iliache comuni, il rene sinistro in basso. Gli ureteri possono essere trapiantati singolarmente o unendoli tra loro.

dato di un tubo di drenaggio che viene mantenuto in sede fino a quando la fuoriuscita di linfa si riduce o essere rimosso dopo iniezione di una sostanza sclerosante come betadine, tetraciline o colla di fibrina. In caso di fallimento di tale procedura si può procedere a marsupializzazione della raccolta, cioè alla creazione chirurgica (aperta o laparoscopica) di una comunicazione fra la raccolta e la cavità peritoneale.

Terapia immunosoppressiva

L'aumentata efficacia della terapia immunosoppressiva ottenuta negli ultimi anni in campo trapiantologico, e in particolar modo nel trapianto di rene, ha drasticamente ridotto l'incidenza degli episodi di rigetto acuto e ha aumentato la sopravvivenza sia dell'organo trapiantato sia del paziente.

Per comprendere adeguatamente il meccanismo di azione dei farmaci immunosoppressori è bene far riferimento al modello a 3 segnali della risposta alloimmune (Fig. 15.3).

Ricordiamo brevemente le fasi con cui questa risposta si realizza.

- **Segnale 1:** Si tratta di un segnale antigene-specifico, ovvero i diversi antigeni (Ag) vengono presentati dalle cellule APC (*antigen presenting cell*) attraverso le molecole del sistema maggiore di istocompatibilità (*major histocompatibility complex*, MHC) al T cell-receptor (TcR) presente sulla superficie dei linfociti T. Questa interazione MHC-Ag-TcR produce attraverso il CD3, l'attivazione di una via di trasduzione del

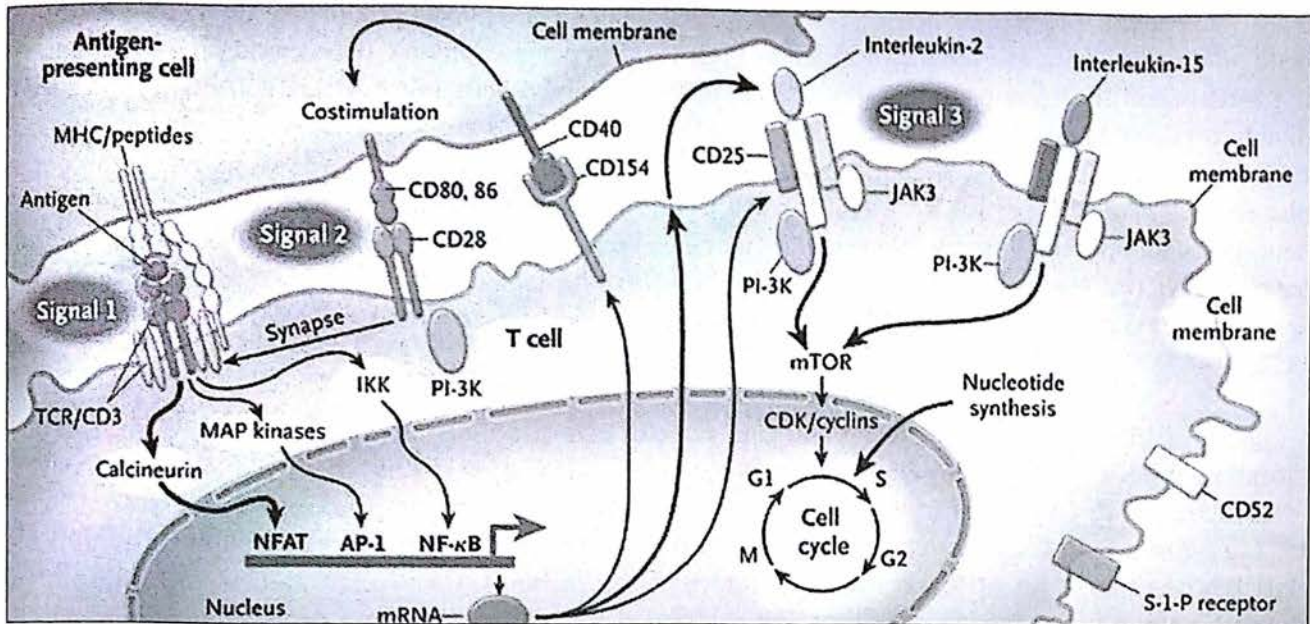


Figura 15.3 Modello a 3 segnali dell'attivazione T-linfocitaria (da: Halloran P.F., *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-729). Copyright © [2004], Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

segnale a livello linfocitario: in particolare si ha la fosforilazione di una proteina detta ZAP-70 (*ζ-chain associated protein 70 kDa*) cui segue la fosforilazione della fosfolipasi $C\gamma 1$ ($PLC \gamma 1$) con conseguente idrolisi del fosfatidil-inositolo 4,5-bisfosfato (PIP2) in inositolo 1,4,5-trisfosfato (IP3) e diacilglicerolo (DAG). IP3 porta a un incremento delle concentrazioni citoplasmatiche di calcio, che si lega alla calmodulina formando un complesso che attiva diversi enzimi tra cui la Calcineurina. La Calcineurina è una fosfatasi che causa la defosforilazione di NFAT (*nuclear factor of activated T cells*), consentendo a questo fattore di trascrizione di traslocare nel nucleo cellulare. Una volta nel nucleo, NFAT si lega alle sequenze regolatorie dei geni bersaglio (tra cui i geni per diverse citochine come IL-2) e ne incrementa la trascrizione.

- **Segnale 2:** è un segnale costimolatorio che si realizza tra due molecole di superficie: CD80 (B7-1) e CD86 (B7-2) presenti sulle APC e CD28 presente sui linfociti T. L'attivazione del segnale 1 e 2 in definitiva porta, attraverso le vie della calcineurina, delle MAP chinasi e di NF- κ B, alla incrementata produzione di IL-2.
- **Segnale 3:** è dato dal legame di IL-2 con il suo recettore CD25 con conseguente attivazione della via di mTOR (*mammalian target of rapamycin*). mTOR è un mediatore della rapida fosforilazione-defosforilazione della proteina S6K1 in risposta a vari segnali; S6K1 (chinasi della proteina ribosomale S6) fosforila la proteina ribosomale S6 e la sua attivazione è correlata con la crescita e la proliferazione cellulare.

Per molti anni l'immunosoppressione si è basata sull'uso di soli tre farmaci: ciclosporina, azatioprina e steroidi. Nuovi agenti immunosoppressori tra cui il micofenolato mofetile, il sirolimus, l'everolimus e gli anticorpi monoclonali contro il recettore dell'interleuchina 2 (IL-2) hanno acquistato un ruolo rilevante nell'immunosoppressione negli ultimi quindici anni.

Gli inibitori della calcineurina, *ciclosporina A* (CsA) e *tacrolimus* (FK506), occupano tutt'ora un posto di rilievo nell'immunosoppressione data la loro selettività d'inibizione dei linfociti T e B, sebbene la possibilità d'impiego in associazione a nuovi farmaci abbia consentito di sviluppare nuove strategie terapeutiche.

L'introduzione della CsA nella terapia immunosoppressiva dei trapianti nella prima metà degli anni Ottanta ha migliorato in maniera significativa il decorso clinico a breve e lungo termine dei trapianti di organo. Tale miglioramento è da attribuire al potente effetto immunosoppressore di questi farmaci, basato su due principali

effetti molecolari: l'inibizione dell'espressione genica e della conseguente produzione di IL-2 e l'induzione della produzione di *transforming growth factor* (TGF) $\beta 1$, un potente inibitore della proliferazione dei linfociti T indotta dall'IL-2 e responsabile probabilmente dello sviluppo della fibrosi interstiziale tipica del quadro di nefrotossicità da inibitori della calcineurina.

Dal punto di vista farmacodinamico, questi farmaci formano un complesso con i rispettivi recettori citoplasmatici: ciclofillina per la CsA e FKBP per il tacrolimus; questo complesso a sua volta si lega alla calcineurina, la cui normale funzione è quella di agire come una fosfatasi che defosforila alcune proteine nucleari tra cui NFAT (*nuclear factor of activated T cells*). L'inibizione della calcineurina quindi, interferisce con l'espressione di geni che codificano per diverse citochine che promuovono l'attivazione delle cellule T, tra cui IL-2, IL-4, IFN- γ e TNF- α .

Questi farmaci purtroppo presentano una serie di effetti collaterali quali nefrotossicità, ipertensione, ipertricosi, iperplasia gengivale, iperuricemia e aumentato rischio di sviluppo di neoplasie.

L'**azatioprina** (AZA) ha rappresentato per circa 20 anni il farmaco immunosoppressore di scelta. L'avvento della CsA ha reso obsoleto l'uso di tale farmaco. L'AZA blocca la sintesi del DNA e dell'RNA e causa un'efficace immunosoppressione inibendo la proliferazione linfocitaria. La potente azione inibitrice che tale farmaco esercita sul midollo osseo può determinare uno stato di grave leucopenia che ne rappresenta l'effetto collaterale più frequente.

I **corticosteroidi** sono stati universalmente utilizzati fin dall'inizio dell'era trapiantologica. Il loro meccanismo d'azione sul sistema immunitario si esplica attraverso la ridotta attivazione dei linfociti T helper e suppressor, l'interferenza sulle funzioni dei macrofagi, l'inibizione dell'espressione degli antigeni di classe II del sistema HLA, la ridotta produzione di IL-2 e IL-5 e, quando usati ad alte dosi, sulla inibizione della risposta citotossica. Pertanto i corticosteroidi, a differenza della CsA, sono utilizzati non solo per la profilassi del rigetto, ma anche, ad alte dosi, per il trattamento del rigetto acuto. Numerosi effetti collaterali sono associati all'uso di corticosteroidi: *facies cushingoide*, osteoporosi, ritenzione di fluidi e ipertensione arteriosa, gastrite e ulcera peptica, obesità, intolleranza glucidica e aumentata sensibilità alle infezioni.

Il **micofenolato mofetile** (MMF) è stato sviluppato come immunodepressore a maggiore biodisponibilità rispetto all'acido micofenolico e introdotto nella pratica clinica nel 1995. Il meccanismo d'azione si basa sull'inibizione reversibile dell'inosina monofosfato deidrogenasi (IMPDH), enzima critico della cosiddetta via della sintesi *de novo* delle purine, che catalizza la sintesi di nucleotidi guanidinici a partire dall'inosina. La deplezione di questi nucleotidi determina un effetto antiproliferativo selettivo sui linfociti, che non posseggono una via "di salvataggio" per la loro sintesi.

Gli anticorpi diretti contro diversi epitopi di membrana dei linfociti attivati rivestono un ruolo di primo piano nella terapia di induzione nell'immediato post-trapianto e nel trattamento del rigetto acuto severo resistente alla terapia steroidea. Tre di questi agenti biologici sono comunemente usati in campo trapiantologico: gli anticorpi monoclonali anti-CD3, che riconoscono il T *cell receptor* (**muromonab-CD3**), gli anticorpi policlonali antitimociti (**ATG**) che riconoscono più antigeni di superficie, e gli anticorpi monoclonali chimerici o umanizzati anti-CD25 (**basiliximab** e **daclizumab**), rivolti contro la subunità alfa del recettore per IL-2, la cui espressione è aumentata solo sui linfociti T attivati.

Il **sirolimus** (SRL) o **rapamicina**, è un antibiotico macrolide strutturalmente simile al tacrolimus, introdotto nella pratica clinica nel 1999. Questo farmaco immunosoppressivo forma un complesso con la proteina FKBP (la stessa a cui si lega il tacrolimus) che, a sua volta, lega con alta affinità il *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) bloccandone l'attivazione. La rapamicina e i suoi derivati, inclusi CCI-779 e RAD001 (**everolimus**), inibiscono mTOR riducendo l'attività della *serin-treonin* chinasi p70S6 e la conseguente traslazione degli RNA messaggeri richiesti per la progressione del ciclo cellulare dalla fase G1 alla fase S. Questa azione, causando un blocco efficace della proliferazione linfocitaria indotta dall'IL-2, è la base dell'attività immunosoppressiva degli inibitori di mTOR. La figura 15.4 mostra i siti di azione dei farmaci immunosoppressori oggi impiegati nella terapia del trapianto renale.

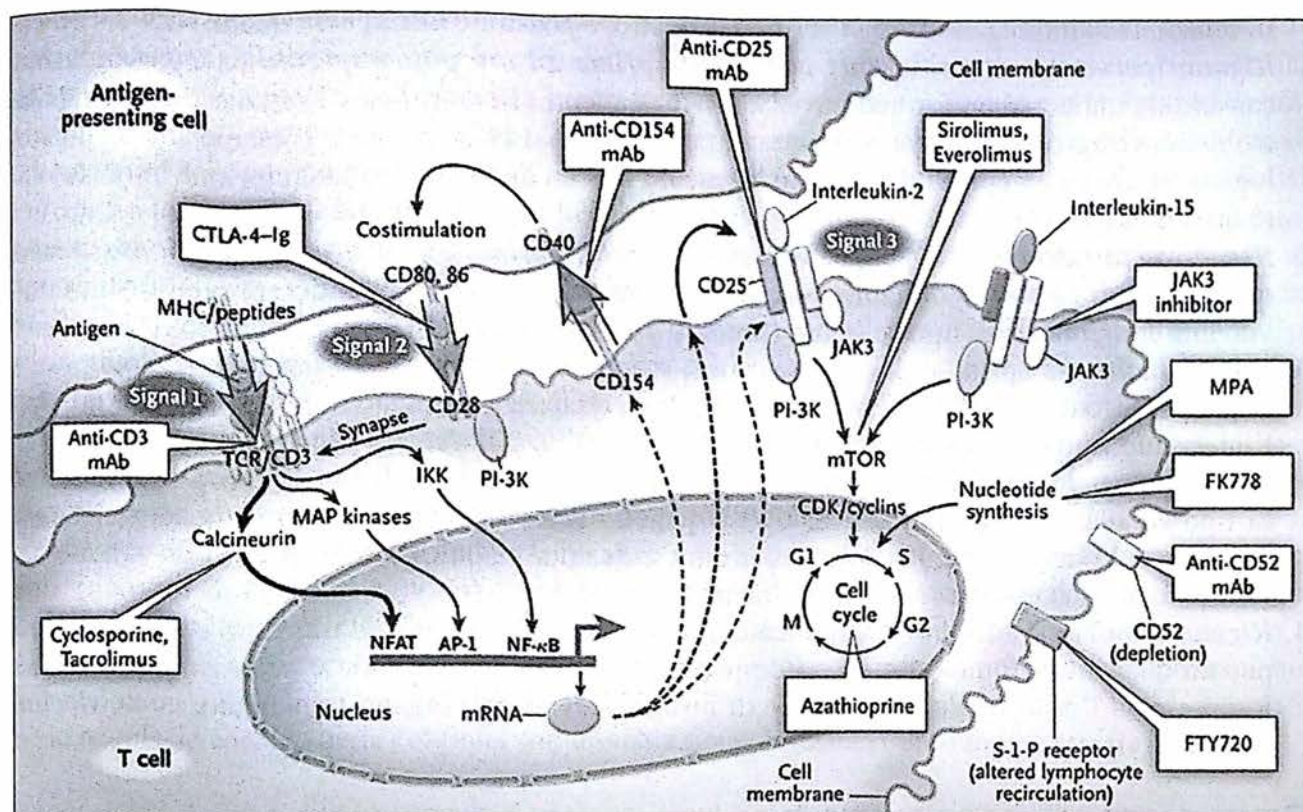


Figura 15.4 Siti di azione dei farmaci immunosoppressori (da: Halloran P.F., *N Engl J Med* 2004; 351: 2715-729). Copyright © [2004], Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

COMPLICANZE IMMUNOLOGICHE

Il rigetto è un processo immunologico per cui il sistema immunocompetente riconosce come “non propri” gli antigeni dell’organo trapiantato reagendo contro *di essi*. Tale difesa si articola in sei momenti principali: l’incontro, il riconoscimento, l’attivazione, l’amplificazione, la discriminazione e la regolazione.

L’incontro e il riconoscimento dell’antigene estraneo da parte delle cellule immunocompetenti del ricevente rappresentano il momento iniziale del rigetto; a tale scopo specifici recettori antigenici sono localizzati sui linfociti. In una fase successiva gli stessi **linfociti si attivano** determinando una duplice risposta immunologica: l’**immunità umorale** mediata dai linfociti B e l’**immunità cellulare** mediata dai linfociti T. La reazione immunitaria mediata dai linfociti T è di tipo infiammatorio, mentre quella mediata dai linfociti B si realizza tramite la produzione di anticorpi specifici per gli antigeni espressi dall’organo trapiantato. Tuttavia la risposta immunologica raramente è di un solo tipo e, generalmente, i linfociti attivati e gli anticorpi interagiscono ogniquale volta si verifica un episodio di rigetto. Particolari sostanze peptidiche prodotte dalle cellule immunocompetenti amplificano e regolano successivamente la risposta immunologica; tali sostanze, denominate **citochine**, stimolano la crescita e regolano la differenziazione e la proliferazione delle cellule immunocompetenti precedentemente attivate. Nell’ambito delle citochine le interleuchine (IL) 1, 2, 3, 6 e 8 e il TNF svolgono una funzione particolarmente importante nella **differenziazione** e nella **proliferazione** dei linfociti, costituendo per tale motivo il bersaglio elettivo dei principali farmaci immunosoppressori. Successivamente i linfociti attivati imparano a distinguere gli antigeni del donatore da quelli del ricevente e vengono così autoregolati al fine di evitare l’attacco a tessuti propri. Altri elementi immunocompetenti, quali macrofagi, monociti, istiociti, cellule dendritiche e cellule di Langerhans, affiancano i linfociti nella reazione contro l’organo estraneo.

In relazione al momento in cui si verifica il rigetto, è possibile distinguere quattro tipi di rigetto.

1. **Rigetto iperacuto:** si verifica *nel corso delle prime 24 ore post-trapianto* ed è generalmente causato da anticorpi preformati circolanti nel ricevente. In questi casi l'organo diviene rapidamente emorragico ed edematoso e spesso può verificarsi la sua rottura. L'esame anatomico-patologico relativo a un episodio di rigetto iperacuto mostra un quadro di coagulazione intravascolare disseminata.
2. **Rigetto acuto accelerato:** può verificarsi *durante le prime 24-72 ore post-trapianto*. Anche questo tipo di rigetto è sostenuto prevalentemente dalla presenza di anticorpi preformati; tuttavia, una componente di tipo cellulare (linfociti T) è spesso presente.
3. **Rigetto acuto:** un episodio di rigetto acuto si manifesta in circa il 30% dei pazienti sottoposti a trapianto di rene da cadavere; può manifestarsi in qualsiasi momento dopo le prime 72 ore dall'intervento; tuttavia la sua incidenza è più frequente *tra il decimo giorno e la fine del terzo mese post-trapianto*. Il rigetto acuto può essere mediato sia da linfociti di tipo T (rigetto acuto di tipo cellulare) sia da linfociti di tipo B (rigetto acuto di tipo umorale). Il quadro clinico è caratterizzato da incremento della creatinina, riduzione della diuresi, aumento di volume del rene e, in alcuni casi, ipertensione e proteinuria.
4. **Rigetto cronico:** si verifica generalmente a distanza di alcuni anni dal trapianto e si caratterizza per un quadro anatomico-patologico dominato da fibrosi interstiziale e sclerosi glomerulare. Rappresenta l'esito finale di una serie di insulti ricevuti dall'organo trapiantato, come ripetuti episodi di rigetto acuto.

COMPLICANZE NON IMMUNOLOGICHE

Le complicanze non immunologiche del trapianto possono essere *renali* (necrosi tubulare acuta, necrosi corticale acuta), *chirurgiche* (stenosi e trombosi dell'arteria renale, trombosi della vena renale, deiscenza dell'anastomosi uretero-vescicale e conseguente fistola urinaria, stenosi ureterali, linfocele, infezione della ferita chirurgica, rottura del rene), *infettive* (batteriche, virali, micotiche), *tossiche* (indotte da farmaci immunosoppressori), *ematologiche* (leucopenia, poliglobulia da corticosteroidi), *metaboliche* (diabete da corticosteroidi, iperlipidemia), *ossee* (necrosi asettica della testa del femore, osteoporosi) e *neoplastiche* (tumori linfoproliferativi indotti dall'immunosoppressione).

Tra le infezioni virali particolarmente frequente e di notevole rilevanza clinica è quella provocata dal *citomegalovirus*; essa compare generalmente nei primi 4 mesi dopo il trapianto. L'infezione è caratterizzata da febbre, leucopenia e astenia, che possono essere associate, in relazione alla localizzazione del virus, a polmonite, epatite, ulcere gastrointestinali e corioretinite.

Risultati clinici del trapianto

L'esito di ogni singolo trapianto renale dipende da numerose e complesse variabili. I risultati del trapianto di rene si valutano in base alla sopravvivenza dell'organo e del paziente. La sopravvivenza dell'organo è in genere migliore nei trapianti da donatore vivente rispetto ai trapianti da cadavere; essa è favorevolmente influenzata dalla buona compatibilità antigenica tra donatore e ricevente, dal breve tempo di conservazione del rene e dalla giovane età del donatore e del ricevente. Fattori che influenzano in maniera *negativa* l'esito del trapianto sono rappresentati da un precedente trapianto fallito per rigetto, da un lungo periodo di ischemia fredda patito dall'organo, da un elevato livello di anticorpi preformati e dalla concomitante presenza di patologie quali l'ossalosi, il lupus eritematoso sistemico o altre malattie immunologiche in fase attiva e l'ipertensione arteriosa. I dati relativi ai risultati clinici ottenuti con il trapianto renale indicano che la sopravvivenza dell'organo a un anno dall'intervento è di circa il 95% nei trapianti di ogni tipo realizzati da donatore vivente e di circa il 90% per ogni grado di compatibilità nei trapianti da cadavere. La migliore percentuale di sopravvivenza a 10 anni si registra nel trapianto fra gemelli HLA-identici con 79% e una emivita in anni di 31. A esse segue la sopravvivenza di reni in trapianti da donatore vivente con mismatch di 1 o 2 alplotipi. Persino reni da donatore vivente scarsamente compatibili hanno una migliore sopravvivenza a lungo termine rispetto a reni compatibili e non da donatore cadavere. Tuttavia, la

sopravvivenza dell'organo a lungo termine è suscettibile di ulteriori miglioramenti, poiché a 10 anni di distanza dal trapianto essa è solamente del 40%. I migliori risultati in termini di morbidità, mortalità e sopravvivenza dell'organo a lungo termine si hanno con il cosiddetto "trapianto di rene preventivo" (*pre-emptive kidney transplant*), ovvero prima che il soggetto in insufficienza renale cronica si sottoponga ad altre forme di terapia sostitutiva, quali l'emodialisi o la peritoneodialisi. Purtroppo, la carenza di donazioni da un lato e il crescente numero di pazienti che vanno in uremia cronica terminale aumentano il *gap* esistente fra la domanda e l'offerta di organi, relegando ad appena il 2% il *pre-emptive kidney transplant*. Di questo vengono informati i pazienti con un FGR ≤ 15 ml/minuto per i quali è opportuno predisporre un accesso vascolare per l'emodialisi, senza illudersi che possa essere trapiantato prima che trascorra molti anni in lista di attesa per un rene da donatore cadavere. Nella realtà di tutti i paesi, purtroppo, il *pre-emptive kidney transplantation* si realizza quasi esclusivamente nella donazione da donatore vivente.

I risultati del trapianto da donatore marginale sono peggiori di quelli da donatore ideale, in ragione di un aumento del 70% del rischio di perdita dell'organo a 2 anni, nel senso che se la sopravvivenza di un organo da donatore ideale è del 90%, quella del trapianto da donatore marginale è intorno all'80%. La **sopravvivenza del paziente** è del 100% a un anno ed essa si riduce gradualmente con l'avanzare degli anni per l'insorgenza di due comorbidità che sono:

- a) le malattie cardiovascolari, perché il rischio cardiovascolare è elevato nel paziente con trapianto renale;
- b) le neoplasie causate dalla continua somministrazione di farmaci immunosoppressori.

La mortalità del paziente che riceve il trapianto renale è inferiore a quella dell'uremico cronico in trattamento sostitutivo artificiale (dialisi) dopo il secondo anno di sopravvivenza dell'organo trapiantato.

TRAPIANTO DI RENE

Definizione

Allocazione nella fossa iliaca del ricevente di un rene prelevato da donatore cadavere o vivente.

Indicazione

Pazienti con insufficienza renale cronica.

Controindicazioni

Tumori recenti o metastatici, infezioni croniche o in fase attiva, gravi patologie, disabilità psichica, mancata compliance.

Tipizzazione tissutale

Identifica gli antigeni comuni tra il sistema HLA del donatore e quello del ricevente.

Selezione del paziente

Si esegue sulla base del grado di similarità genetica del sistema HLA con il donatore.

Rigetto

Può essere iperacuto (nelle prime 24 ore), acuto accelerato (24-72 ore post-trapianto), acuto (frequente nei primi due mesi post-trapianto), cronico (nefropatia cronica del rene trapiantato).

Complicanze

Renali (necrosi tubulare acuta, necrosi corticale acuta), chirurgiche (stenosi e trombosi arteriosa, trombosi venosa, linfocele, fistole urinarie, rottura del rene), infettive.

(segue)

(continua)

Immunosoppressione

Generalmente basata sulla somministrazione di ciclosporina associata a steroidi (duplice terapia) e ad azatioprina (triplice terapia).

Risultati clinici

La sopravvivenza dell'organo trapiantato da cadavere a un anno è dell'85%, quella da donatore vivente è di circa il 95%; a dieci anni è del 40%.

SINDROMI DELL'OSTRUZIONE DELLE VIE URINARIE

P. Ditonno, M. Battaglia, G. Lucarelli, F.P. Selvaggi

FISIOPATOLOGIA

Introduzione

Per *ostruzione delle vie urinarie* si intende un *ostacolo al flusso urinario che, se non corretto, provoca un deterioramento progressivo della funzione renale*. La dilatazione della pelvi, detta *idronefrosi* o *idroureteronefrosi* (se si associa la dilatazione dell'uretere), era considerata in passato una malattia a evoluzione progressiva e a prognosi infausta per la funzione renale. In realtà, non tutte le idronefrosi sono necessariamente progressive: in alcune malattie con ostruzione delle vie urinarie, quali la stenosi del giunto pielo-ureterale o il reflusso vescico-ureterale, si sono osservate stabilizzazioni o regressioni dell'idronefrosi senza il progressivo deterioramento della funzione renale.

Vi sono, inoltre, condizioni patologiche, come in alcune malformazioni delle vie urinarie, in cui si può avere una dilatazione della pelvi e dell'uretere senza un'ostruzione reale, cioè senza che esista un gradiente pressorio patologico tra queste cavità dilatate e la vescica. Infatti, è importante distinguere le condizioni di distensione delle vie urinarie causate da un ostacolo al deflusso (idronefrosi propriamente detta), che può danneggiare il parenchima renale, da quelle distensioni in assenza di ostruzione, che non sono causa di danno renale.

Eziologia

L'ostruzione delle vie urinarie può essere classificata sulla base dell'eziologia, della durata, della gravità e della sede dell'ostruzione.

Di gran lunga la più importante dal punto di vista clinico è la suddivisione in base all'agente eziologico responsabile dell'ostruzione. Con questo criterio si distinguono cause congenite e cause acquisite di ostruzione. Le più comuni *cause congenite* di ostruzione delle vie urinarie sono: le stenosi del meato uretrale esterno, le stenosi uretrali, le valvole uretrali posteriori, l'uretere ectopico, l'ureterocele, la stenosi del giunto pielo-ureterale, la vescica neurologica (causata da una spina bifida o da un mielomeningocele) e il reflusso vescico-ureterale. Le *cause acquisite* sono numerose e possono essere intrinseche ed estrinseche alle vie urinarie. Le cause *intrinseche* più frequenti sono: le stenosi uretrali secondarie a traumi o infezioni, l'iperplasia o il carcinoma della prostata, i tumori vescicali che coinvolgono il meato uretrale interno o il meato ureterale, i calcoli renali, ureterali e vescicali, la vescica neurologica secondaria a traumi o malattie neurologiche degenerative. Le cause *estrinseche* sono la fibrosi retroperitoneale, i tumori maligni del retroperitoneo, la compressione dell'uretere da linfonodi neoplastici, la carcinosi peritoneale, la gravidanza e talvolta la costipazione.

Anatomia patologica

L'ostruzione può interessare tutti i segmenti delle vie urinarie, dalla pelvi renale fino all'uretra.

URETRA

La presenza di una *stenosi uretrale* o di *valvole uretrali anteriori* può determinare la dilatazione del lume uretrale e l'assottigliamento della parete uretrale fino allo sfiancamento con la formazio-

ne di diverticoli uretrali. A livello dell'uretra prostatica si osserva una dilatazione dei dotti collettori delle ghiandole prostatiche.

VESCICA

Un ostacolo al deflusso dell'urina situato distalmente alla vescica, come nel caso di un'*iperplasia prostatica* o più raramente di una *stenosi del collo vescicale*, determina un aumento della resistenza al passaggio dell'urina attraverso l'uretra prostatica. Per superare l'ostacolo il muscolo detrusore deve generare una pressione intravescicale maggiore: tale aumento del lavoro provoca, nel tempo, un'ipertrofia del detrusore. Normalmente, all'esame endoscopico della vescica in condizioni di riempimento medio dell'organo, la mucosa ha una superficie liscia; invece in presenza di un'ipertrofia del detrusore la mucosa appare sollevata in pieghe, che si intersecano diffusamente tra loro a causa della sporgenza dei fascetti muscolari ipertrofici più superficiali (*vescica a colonne*). Anche il muscolo trigonale va incontro a ipertrofia causando una maggiore prominente della barra intertrigonale. L'ipertrofia del trigono causa una maggiore tensione della giunzione uretero-vescicale che, insieme all'ispessimento della parete vescicale per l'ipertrofia del detrusore, determina un'ostruzione della giunzione uretero-vescicale favorendo l'instaurarsi di un'idroureteronefrosi secondaria.

L'ostruzione perdura, si aggrava e costringe il detrusore a generare una pressione endovescicale sempre maggiore. A un certo momento, nonostante l'ipertrofia, il detrusore non riesce a sostenere una pressione endovescicale sufficiente a permettere lo svuotamento completo della vescica, determinando così la comparsa del residuo urinario. Inoltre, l'aumento della pressione endovescicale produce, nelle zone di minore resistenza della parete vescicale, estroflessioni della mucosa tra i fasci muscolari (pseudodiverticoli), sino a dare origine a veri *diverticoli*. La parete di un diverticolo è costituita da mucosa che poggia sul tessuto adiposo perivescicale. Non avendo una componente muscolare, i diverticoli sono incapaci di contrarsi e costituiscono un'ulteriore sede in cui l'urina ristagna, andando ad aumentare il residuo vescicale. Se un diverticolo si forma in prossimità del meato ureterale, può interferire con il meccanismo antireflusso della giunzione uretero-vescicale; in questo modo il reflusso vescico-ureterale che ne consegue favorisce la comparsa dell'idroureteronefrosi (Fig. 16.1). Con l'aggravarsi dell'ostruzione il residuo urinario si accresce e aumenta progressivamente il lavoro a cui è sottoposto il detrusore. Questo circolo vizioso causa lo scompenso del muscolo detrusore che alla fine, incapace di contrarsi, determina la sovradistensione della vescica (*vescica atonica*). Infezioni o calcoli, a causa dell'edema e della congestione vascolare che provocano, possono aggravare acutamente l'ostruzione e determinare uno scompenso precoce del detrusore.

URETERE

La presenza di un'ostruzione anatomica dell'uretere (*stenosi* o *calcoli*) o di un'ostruzione funzionale (*reflusso vescico-ureterale*) determina, nelle fasi iniziali, un'ipertrofia della muscolatura ureterale. L'ipertrofia si manifesta con l'allungamento e l'aspetto tortuoso dell'uretere. Talvolta, la stessa tortuosità dell'uretere e l'ipertrofia della sua tonaca muscolare, se eccessive, possono essere causa di un'ostruzione secondaria. In queste circostanze la rimozione dell'ostruzione può non risolvere la dilatazione.

Il persistere a lungo dell'ostruzione provoca lo sfiancamento della parete ureterale con un ulteriore aumento della lunghezza, del diametro e della tortuosità.

RENE

Qualunque ostacolo al deflusso dell'urina dalla pelvi causa un aumento della pressione endoluminale e una dilatazione della pelvi, detta idronefrosi. *L'insorgenza dell'idronefrosi viene determinata da tre ordini di fattori. Il primo* è costituito dalla continua produzione di urine. Infatti, maggiore è la produzione di urine, tanto più rapidamente verranno meno i meccanismi di compenso della pelvi e la stasi urinaria danneggerà il rene. Il *secondo* ordine di fattori è dato dalla sede dell'ostruzione, dalla sua gravità e dalla rapidità con cui si è instaurata. Infatti, se un'ostruzione si

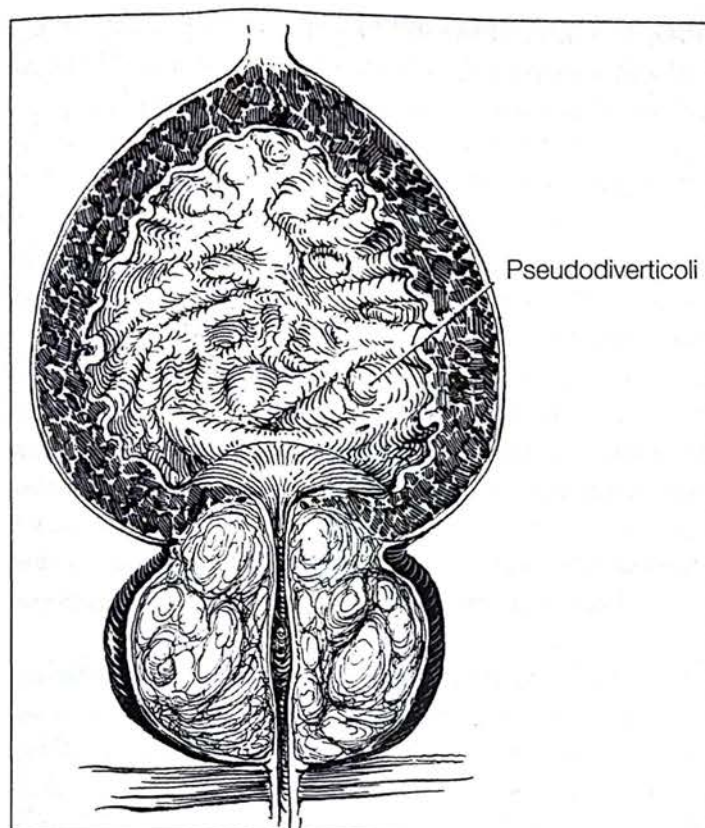


Figura 16.1 Ostruzione prostatica che causa una trabecolatura della parete vescicale con formazione di pseudodiverticoli e ipertrofia della barra intertrigonale.

instaura rapidamente e in maniera completa minori saranno le possibilità di compenso della muscolatura della pelvi e più grave sarà il danno sul parenchima renale. Più è prossima la sede dell'ostruzione, più gravi saranno i danni al parenchima renale. Il *terzo* ordine di fattori è dato dalle caratteristiche anatomiche e funzionali della pelvi renale.

Studi di pelvimetria hanno messo in evidenza che la pelvi ha una pressione di riempimento molto bassa per il fenomeno dell'accomodazione dovuto alla componente viscoelastica della parete del bacinetto renale. Questa capacità di accomodazione è valida fino a un dato volume che varia in base alle caratteristiche anatomiche della pelvi, dopo il quale ogni aumento di volume determina un progressivo aumento della pressione. Perciò, in presenza di un'ostruzione parziale, la pelvi va incontro a dilatazione senza un aumento della pressione e, quindi, senza ripercussioni sul parenchima renale. Tuttavia, se l'ostruzione si aggrava o se vi è una produzione di urine molto abbondante, la dilatazione della pelvi non riesce a prevenire un aumento della pressione endopelvica tale da risultare dannosa per il parenchima renale. Se l'idronefrosi si forma in una pelvi situata per intero all'interno del seno renale, l'aumento di pressione endopelvica non produrrà un'idronefrosi marcata, ma danni molto gravi al parenchima renale. In caso di pelvi extrarenale, invece, l'aumento di pressione può produrre un'idronefrosi più marcata ma con danni renali più lievi.

Normalmente la pressione endopelvica è di 6,5 mmHg mentre la pressione nei tubuli prossimali è di circa 14 mmHg. In caso di ostruzione completa la pressione della pelvi sale a circa 50-70 mmHg, cioè ben oltre il valore di 20 mmHg che rappresenta la normale pressione di filtrazione a livello del glomerulo. La pressione ureterale e il flusso plasmatico renale vanno incontro a modificazioni distinguibili in tre fasi. Nella prima fase, che dura circa 90 minuti, si osserva una vasodilatazione provocata dal rilascio di prostaglandine e da un aumento della pressione ureterale. Nella seconda fase, che dura circa 4 ore, si osserva una riduzione del flusso renale dovuta a una vasocostrizione postglomerulare e a un aumento della pressione ureterale. Nella terza fase, o fase cronica, si osserva una diminuzione sia del flusso renale, questa volta dovuta a una vasocostrizione preglomerulare mediata dall'angiotensina e dai trombossani, sia della pressione ureterale che in 3 o 4 settimane raggiunge i livelli normali.

Nelle fasi iniziali di un'**ostruzione incompleta** la muscolatura della pelvi renale, a causa dell'aumentato lavoro per spingere le urine attraverso l'ostruzione, va incontro a ipertrofia. In un secondo momento, con l'aggravarsi dell'idronefrosi, la tonaca muscolare diventa atonica e la pelvi si sfianca.

I danni più precoci al parenchima renale compaiono a carico delle papille renali. L'aumento di pressione endoluminale si trasmette sulla superficie delle papille renali che da convesse assumono una superficie prima piana e poi concava (Fig. 16.2). Di conseguenza all'urografia i calici renali si dilatano assumendo un aspetto a clava e i fornici un aspetto arrotondato. Il parenchima situato tra i calici è il meno esposto ai danni dell'ostruzione. I danni al rene sono causati in parte dalla compressione diretta sul parenchima e in parte dall'ischemia. L'ischemia da compressione interessa principalmente le arterie arcuate, che decorrono alla base delle piramidi renali parallele alla superficie della pelvi e che sono quindi più esposte ai cambi di pressione della pelvi. L'aumento di pressione endopelvica si trasmette anche all'interno dei tubuli renali, che si dilatano mentre le cellule di rivestimento vanno incontro ad atrofia ischemica. Man mano che la pressione intrapelvica aumenta, la pressione differenziale con la pressione di filtrazione glomerulare (6-12 mmHg) si riduce. La diminuzione del gradiente pressorio tra il glomerulo e la pelvi riduce il filtrato glomerulare.

In ordine di tempo, le variazioni della funzione renale che si osservano sono: riduzione del FGR; riduzione del FPR; perdita della capacità di concentrare le urine; riduzione del rapporto tra azotemia e creatinina urinaria. A differenza di altri organi secernenti, che in presenza di un'ostruzione interrompono la secrezione, il rene continua a produrre l'urina anche in presenza di un'ostruzione completa. L'aumento della pressione endopelvica provocato dalla stasi urinaria determina, a livello dei fornici attraverso le *tight junction*, la fuoriuscita di urine nel tessuto interstiziale del rene. Qui le urine vengono riassorbite attraverso i tubuli renali, il sistema linfatico e quello venoso. Quest'ultima via, detta reflusso pielo-venoso, è il sistema più utilizzato nel riassorbimento dell'urina nell'idronefrosi cronica.

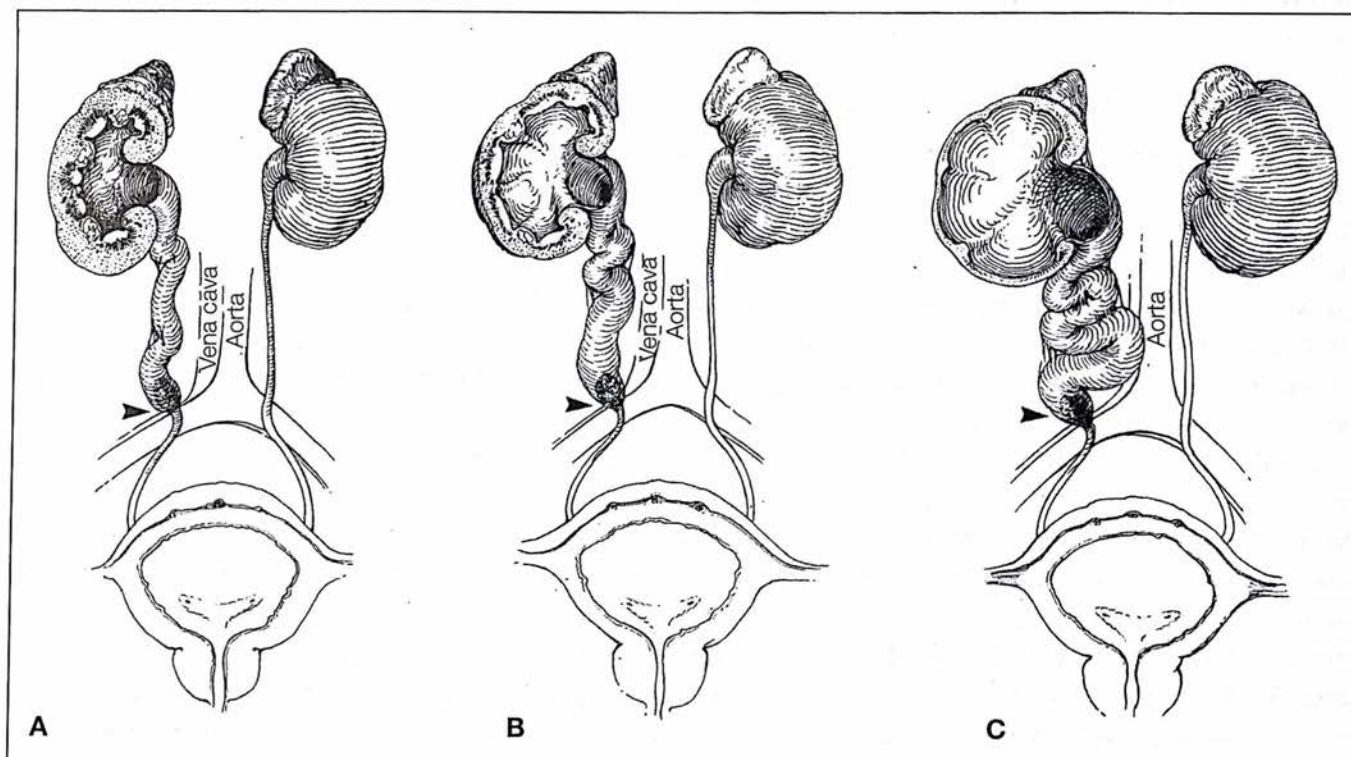


Figura 16.2 Patogenesi dell'idronefrosi unilaterale. Cambiamenti progressivi dell'uretere e del rene secondari a un calcolo ostruente (*punte di freccia*). Con la graduale distruzione del rene destro si ha un progressivo aumento di volume del rene sinistro (ipertrofia compensatoria).

Nei casi di **idronefrosi unilaterale** la perdita della funzione del rene ostruito sarà più rapida e più grave di quella osservata nei casi di idronefrosi bilaterale. Infatti, solo nell'idronefrosi unilaterale si può osservare lo stadio più avanzato di compromissione del parenchima in cui il rene è costituito da un sacco a pareti sottili ripieno di liquido. Perciò, se non si interviene prontamente, non sempre la rimozione dell'ostruzione comporta una ripresa dell'attività funzionale del rene. In caso di ostruzione unilaterale i nefroni del rene controlaterale vanno incontro a ipertrofia compensatoria, specie nei soggetti in età pediatrica, per sostenere l'aumentato carico emuntorio. Nei casi di **idronefrosi bilaterale** lo stimolo a produrre urina permane e la ripresa funzionale dopo la rimozione dell'ostruzione è più rapida. In studi sperimentali sul ratto si è osservato che la perdita irreversibile della funzione renale inizia dopo circa una settimana di ostruzione completa e continua fino alla distruzione di tutto il parenchima renale. Nell'uomo si ipotizza che in caso di ostruzione completa il rene perda completamente la sua funzione in circa 6 settimane. La scintigrafia renale con DMSA è quella che con migliore approssimazione permette di prevedere la ripresa funzionale di un rene idronefrosico una volta rimosso l'ostacolo. Tuttavia, il drenaggio per via percutanea con una nefrostomia, seguito da un test di funzionalità renale, è il metodo più preciso (anche se invasivo) per valutare la ripresa dell'attività renale.

OSTRUZIONE DEL GIUNTO PIELO-URETERALE

Epidemiologia

Il giunto pielo-ureterale è la sede più comune di ostruzione dell'uretere. Sono colpiti più spesso i **bambini** rispetto alle bambine, con un rapporto di 5:2. L'uretere sinistro è coinvolto più spesso del destro. L'ostruzione è bilaterale nel 10-30% dei casi. Con l'uso di routine dell'ecografia prenatale è stata stimata un'incidenza di 1 caso su 500 nascite.

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi dell'ostruzione non è stata chiaramente definita. Una prima ipotesi sostiene che l'ostruzione del giunto pielo-ureterale sia dovuta a un **arresto maturativo segmentario** causato forse da vasi fetali che comprimono quel tratto di uretere durante lo sviluppo. Una seconda ipotesi, partendo dal fatto che l'uretere si sviluppa attraverso una fase solida seguita dalla ricanalizzazione del lume, suggerisce che la causa dell'ostruzione sia un **deficit di ricanalizzazione**. In alcuni rarissimi casi si è osservata la presenza di un **polipo**, di **valvole ureterali** o di una vera **stenosi**. Molte volte nella sede dell'ostruzione pielo-ureterale si riscontra un uretere ipoplasico, incapace di attività peristaltica. L'angolazione o l'inginocchiamento dell'uretere, un frequente reperto al momento della riparazione chirurgica, è più spesso la conseguenza e non la causa dell'ostruzione. In altri casi, per una malrotazione del rene l'uretere può risultare **compresso da un vaso del polo renale inferiore**. Infine, seppur raramente, la causa dell'ostruzione è un'**inserzione alta dell'uretere sulla pelvi**.

Sintomatologia

È variabile a seconda dell'età d'insorgenza. In alcuni casi è possibile una diagnosi prenatale quando, durante un'ecografia ostetrica, si mette in evidenza un'idronefrosi. Nel periodo neonatale il riscontro clinico più frequente è quello di una **massa addominale**. Nei bambini il sintomo più frequente è il **dolore lombare associato a nausea e vomito**, osservato nell'80% dei casi. Nel 42% dei casi si osserva ematuria macroscopica dovuta a traumi del fianco e nel 50% dei casi si riscontrano infezioni e calcoli. Nel 10% dei casi si osservano anomalie congenite associate.

Diagnosi

L'iter diagnostico comprende un'**urografia endovenosa** o un'**ecografia** che mette in evidenza l'idronefrosi senza dilatazione dell'uretere. La **scintigrafia renale sequenziale** con DTPA e lo stimolo diuretico con furosemide permettono di confermare la diagnosi di ostruzione pielo-ureterale. Poiché il reperto radiologico urografico dell'ostruzione del giunto pielo-ureterale può essere anche

secondario al reflusso vescico-ureterale, è sempre consigliabile eseguire una **cistografia minzionale**. Importante è ricordare che non sempre i test radiologici sono conclusivi perché l'ostruzione può essere intermittente. In questi casi un aumento della produzione di urine scompensa la muscolatura della pelvi che deve forzare il passaggio delle urine attraverso un giunto pielo-ureterale parzialmente ostruito. Nei casi equivoci è possibile eseguire uno studio di pressione/flusso della pelvi (detto test di Whitaker).

Terapia

La terapia è **chirurgica**. Esistono due metodiche principali. Nella prima si rimuove il giunto pielo-ureterale ipoplasico e rianastomizza la pelvi all'uretere a guisa d'imbuto o esegue una plastica di allargamento con un lembo della stessa pelvi dilatata. Questa tecnica può essere eseguita a cielo aperto o per via laparoscopica. Il secondo metodo, eseguito per via endoscopica, consiste nell'incisione del tratto stenotico e nell'intubazione temporanea dell'uretere. Questo secondo metodo, più accettato dal paziente, è però gravato da una maggiore incidenza di recidive. La prognosi è buona quando l'affezione è riconosciuta e trattata precocemente. Nei casi inveterati, quando si sono instaurati danni severi al parenchima renale, è consigliabile la nefrectomia.

OSTRUZIONE DEL GIUNTO PIELO-URETERALE

Eziopatogenesi

Arresto maturativo segmentario.
Deficit di ricanalizzazione del lume ureterale.
Vaso anomalo.

Sintomatologia

Massa addominale.
Dolore lombare con nausea e vomito.
Ematuria, infezioni e calcoli.

Diagnosi

Urografia endovenosa.
Scintigrafia renale.
Cistografia minzionale.

Terapia

Plastica del giunto pielo-ureterale.
Incisione endoscopica del giunto pielo-ureterale.

IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA

Introduzione

Sebbene descritta come ipertrofia, si tratta in effetti di un'iperplasia della componente parenchimale e stromale della ghiandola prostatica, da cui anche il nome di **adenoma prostatico**. L'**iperplasia prostatica benigna (IPB)** si sviluppa in una zona specifica della ghiandola prostatica a contatto con la metà prossimale dell'uretra prostatica, che prende il nome di zona di transizione (vedi Cap. 1). Inizialmente, intorno ai 35 anni di età, si sviluppa sotto forma di noduli microscopici che, col passare degli anni, vanno incontro a un aumento progressivo di volume e di numero. Questi noduli sono costituiti principalmente da un ammasso di elementi parenchimali e di elementi stromali. Aumentando di numero e di dimensioni, tali noduli iperplastici comprimono e distorcono l'uretra prostatica producendo un'ostruzione alla fuoriuscita delle urine (*bladder outlet obstruction*, BOO).

Epidemiologia

La prevalenza dell'iperplasia prostatica benigna tra gli uomini di 40 anni di età è intorno al 5-10%: questo valore aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età, fino a raggiungere l'80% tra i 70 e gli 80 anni. L'assenza di differenze significative di incidenza tra differenti regioni geografiche o in popolazioni a diverso tenore di vita esclude una componente ambientale nell'eziopatogenesi di questa malattia. Al contrario, è stata ipotizzata la presenza di fattori ereditari per l'osservazione di una maggiore concordanza tra gemelli unicoriali rispetto a quelli bicoriali e di un rischio maggiore nei parenti di soggetti sottoposti a prostatectomia per IPB rispetto alla popolazione generale.

Eziopatogenesi

L'eziologia dell'iperplasia prostatica benigna non è conosciuta, anche se numerosi fattori sembrano essere coinvolti. La maggior parte delle evidenze sperimentali condotte su animali è stata ricavata da studi effettuati sul cane che è uno dei pochi mammiferi, insieme all'uomo, a sviluppare questa patologia. La prostata necessita, per un normale trofismo, di un continuo apporto di **testosterone**: questo ormone circola nel sangue legato all'albumina e alla *sex-hormone-binding globulin* (SHBG) ed è in equilibrio con il testosterone libero. Il testosterone libero rappresenta quella quota biologicamente attiva in quanto entra nella cellula prostatica e viene convertito a **diidrotestosterone (DHT)** grazie all'attività dell'enzima **5 α -reduttasi**. Il DHT si lega, in virtù della maggiore affinità, con il **recettore degli androgeni (AR)**, competendo con le *heat-shock proteins* che in sua assenza tengono il recettore impegnato. Seguono quindi la fosforilazione e la dimerizzazione di AR. Solo dopo la dimerizzazione, l'AR si lega agli elementi responsivi agli androgeni, cioè ad alcune particolari sequenze di riconoscimento presenti nel promotore di geni target. Questo complesso macromolecolare prevede anche l'intervento di coattuatori e corepressori che si legano al recettore degli androgeni, facilitandone o prevenendone l'interazione con l'apparato generale di trascrizione. L'attivazione (o la repressione) di geni target porta a determinate risposte biologiche quali la crescita e la sopravvivenza cellulare, come pure la produzione di PSA.

Lo sviluppo dell'IPB richiede la presenza del DHT sintetizzato dalla 5 α -reduttasi. In passato si riteneva che il DHT fosse prodotto solo localmente dalle cellule epiteliali che costituiscono gli acini ghiandolari. Studi recenti invece, indicano che il DHT intraprostatico è prodotto esclusivamente dalle cellule basali e stromali prostatiche e che pertanto gli effetti di questo ormone sulle cellule epiteliali sono di tipo paracrina e non autocrino. Questi studi hanno dimostrato, inoltre, che l'attività della 5 α -reduttasi è maggiore nelle prostate con IPB rispetto a quelle normali e che il DHT modula i processi di crescita attraverso un equilibrio tra la sua azione sulla proliferazione cellulare e alcuni effetti antagonisti sul processo di apoptosi. Gli androgeni sono dunque essenziali ma non sono i soli responsabili della proliferazione cellulare.

McNeal, sulla base di una serie di osservazioni morfologiche, ha ipotizzato che l'IPB sia causata dalla **riattivazione** (*embryonic reawakening theory*) delle interazioni induttive tipiche del periodo embrionale, tra componente stromale ed epiteliale. Poiché le cellule stromali svolgono una importante funzione regolatoria di tipo paracrina sulla omeostasi del compartimento epiteliale, si è ipotizzato che proprio le alterazioni a carico della componente stromale siano alla base delle modificazioni osservate nell'interazione stroma-epitelio. Dal punto di vista patogenetico, l'IPB è una malattia che nelle prime fasi interessa lo stroma e successivamente finisce per coinvolgere tutti i tipi cellulari presenti nella prostata: infatti a livello microscopico osserviamo iperplasia delle cellule basali, aumento della componente stromale (soprattutto fibrocellule muscolari lisce), incrementata deposizione di matrice extracellulare, riduzione del tessuto elastico, presenza di un infiltrato linfocitario in sede periduttale e ipertrofia acinare. Tale quadro morfologico è espressione di un processo di **rimodellamento** tissutale (*prostate tissue-remodeling*) che coinvolge quanto segue.

- **Sistema nervoso autonomo:** nell'IPB si osserva una riduzione del tono encefalinergico e nitrinergico (ovvero del rilascio neuromediato di encefalina e ossido nitrico che causano il rilassamento della muscolatura liscia) e un incremento di quello adrenergico (mediato dai recettori $\alpha 1$).
- **Regolazione del metabolismo degli ormoni steroidei:** gli estrogeni, generati nella prostata a partire dagli androgeni attraverso un processo di aromatizzazione, sarebbero implicati nel processo di crescita e differenziazione delle cellule muscolari lisce; inoltre è stato descritto nell'IPB una up-regolazione dei recettori α e β degli estrogeni a livello di cellule basali.

- **Sistema neuroendocrino locale:** si ritiene che le cellule neuroendocrine rivestano un ruolo nel processo di induzione di nuove strutture duttali e nello sviluppo dei noduli nelle prime fasi dell'IPB.
- **Interazione stroma-epitelio:** differenti famiglie di fattori di crescita quali IGF (*insulin-like growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*), KGF (*keratinocyte growth factor*), bFGF (*basic fibroblast growth factor*) e TGF- β (*transforming growth factor- β*) modulano la crescita e la differenziazione delle cellule prostatiche in condizioni di normalità e in corso di IPB. Questi fattori prodotti e secreti dalle cellule epiteliali, agiscono in maniera paracrina sulle circostanti cellule stromali, regolandone la proliferazione e la differenziazione. Si tratta di un sistema altamente bilanciato e interattivo, dotato di un meccanismo di feedback negativo deputato al controllo della crescita cellulare. Nell'IPB si osserva uno squilibrio a carico di questo network intraghiandolare con conseguente incremento della quota di cellule in proliferazione e riduzione del tasso di apoptosi (Fig. 16.3).
- **Cellule del sistema immunitario:** alcuni studi hanno avanzato l'ipotesi che la flogosi cronica possa favorire la crescita della componente stromale in corso di IPB. I noduli di IPB contengono un infiltrato costituito prevalentemente da linfociti T CD4+, linfociti B e macrofagi. Tale infiltrato linfomonocitario contribuirebbe al processo di iperplasia prostatica attraverso la produzione di numerose citochine, in particolare IL-17, IL-13, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6 e IL-8.
- **IPB, disfunzione erettile e sindrome metabolica:** la revisione degli studi epidemiologici più recenti ha dimostrato un forte grado d'associazione tra **disfunzione erettile** (DE), IPB e **sindrome metabolica**. Ricordiamo che per sindrome metabolica intendiamo l'associazione di ridotta tolleranza al glucosio o diabete mellito di tipo 2 e insulino-resistenza con almeno altre due alterazioni tra ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia e/o ridotto colesterolo HDL, obesità centrale e microalbuminuria.

Le principali teorie patogenetiche che sono state proposte per spiegare l'associazione di queste tre entità cliniche sono:

- **Teoria della disfunzione endoteliale e del sistema NOS/NO:** nel tessuto prostatico di soggetti affetti da IPB è stata dimostrata una riduzione dell'innervazione nitrinergica (sistema dell'ossido nitrico)

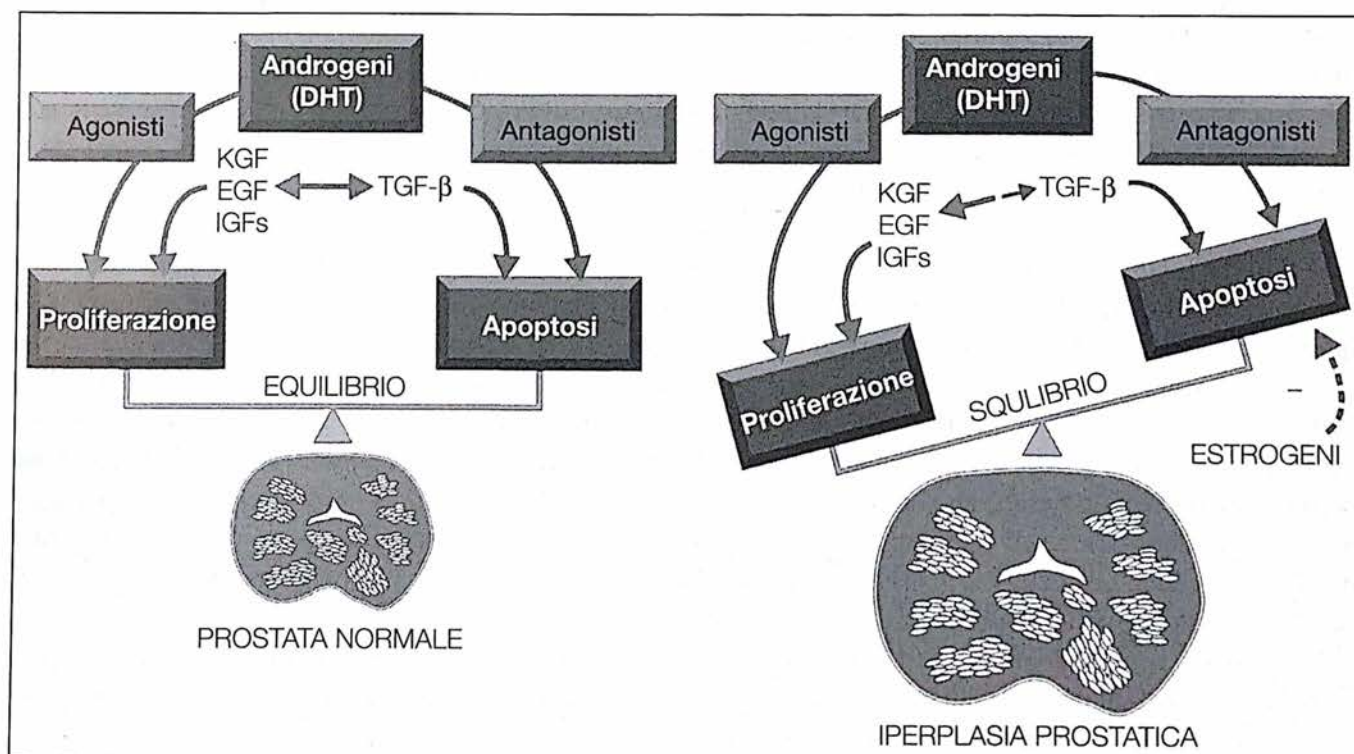


Figura 16.3 Nella prostata normale (a sinistra) la crescita cellulare è bilanciata dalla morte cellulare programmata (apoptosi). L'iperplasia prostatica benigna (a destra) si sviluppa quando i fattori di crescita promuovono un'eccessiva divisione cellulare associata a una ridotta apoptosi.

sintetasi/ossido nitrico-NOS/NO) e ciò suggerirebbe un possibile ruolo del NO nella fisiopatologia dell'IPB. I dati sperimentali indicano che la ridotta attività del sistema NOS/NO conduce a una proliferazione delle cellule muscolari lisce a livello prostatico e a un'incremento dell'attività detrusoriale a livello vescicale. Pertanto le alterazioni della funzionalità endoteliale e del sistema del nitrossido potrebbero essere alla base sia dell'insorgenza dell'IPB e, conseguentemente dei sintomi a carico delle basse vie urinarie (*lower urinary tract symptoms*, LUTS), sia delle disfunzioni sessuali (Fig. 16.4).

- **Teoria della iperattività autonoma:** secondo questa teoria, l'aumento del tono simpatico riscontrato in soggetti con sindrome metabolica e con LUTS/IPB potrebbe interferire con i normali meccanismi della funzione erettile ed eiaculatoria. Il dato sperimentale a sostegno di questa teoria è rappresentato dalla presenza dei recettori noradrenergici di tipo $\alpha 1$ che medierebbero la contrazione delle cellule muscolari lisce a livello prostatico, cervico-uretrale e cavernoso (Fig. 16.5).
- **Teoria dell'attivazione del sistema di Rho chinasi:** la contrazione delle cellule muscolari è strettamente dipendente dalla concentrazione intracellulare di calcio. Diversi meccanismi regolatori possono tuttavia modificare la sensibilità delle proteine contrattili indipendentemente dai livelli di calcio e uno di questi meccanismi è rappresentato dalla via di trasduzione mediata da Rho chinasi. Rho chinasi viene attivata da una proteina G, chiamata RhoA quando la noradrenalina si lega al recettore di tipo $\alpha 1$. L'attivazione di Rho chinasi porta alla fosforilazione della fosfatasi della catena leggera della miosina cui segue la contrazione delle cellule muscolari senza che vi sia stata alcuna variazione dei livelli intracellulari di calcio (Fig. 16.6). Dal punto di vista clinico ciò si tradurrebbe in aumento del tono del collo vescicale, causa di LUTS e aumento del tono della muscolatura liscia peniena, causa di DE.
- **Teoria dell'aterosclerosi pelvica:** è clinicamente documentata una significativa associazione tra severità dei LUTS e valori di velocità di picco sistolico delle arterie cavernose, e in soggetti vasculopatici diabetici si è documentata una ipoperfusione a carico sia nella zona di transizione sia nei corpi cavernosi. Il modello animale di ischemia pelvica e ipercolesterolemia dimostra una netta somiglianza tra le alterazioni morfo-funzionali a carico della muscolatura liscia del detrusore e dei corpi cavernosi. L'ischemia cronica si assocerebbe in particolare alla incrementata produzione di TGF- $\beta 1$ con conseguente fibrosi. Questa teoria si integra fortemente con le precedenti teorie (NOS/NO, sindrome metabolica ecc.) poiché l'ischemia pelvica può indurre iperattività autonoma, ridurre l'espressione della NOS e causare la upregulation di Rho chinasi (Fig. 16.7).

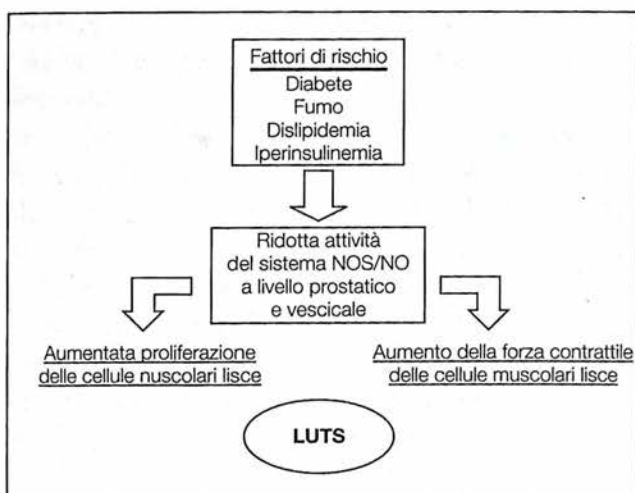


Figura 16.4 Teoria della disfunzione endoteliale e del sistema NOS/NO (LUTS = sintomi a carico delle basse vie urinarie; SMC = sistema muscolare liscio; SBVU = sintomi delle basse vie urinarie).

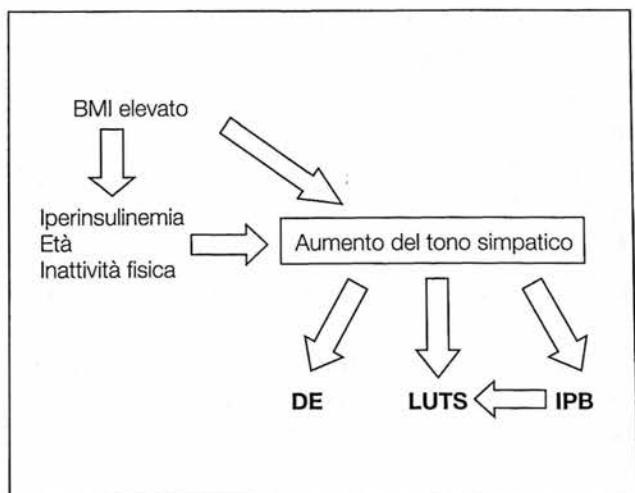


Figura 16.5 Teoria della iperattività autonoma (DE = disfunzione erettile; IPB = iperplasia prostatica benigna; LUTS = sintomi a carico delle basse vie urinarie).

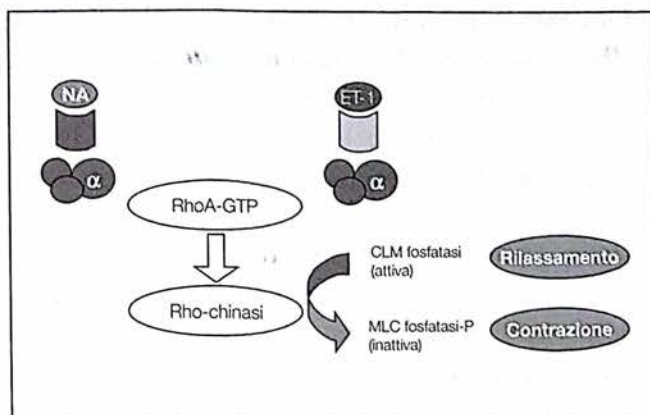


Figura 16.6 Teoria dell'attivazione del Sistema Rho chinasi, (NA = noradrenalina; ET-1 = endotelina 1; CLM = catena leggera della miosina).

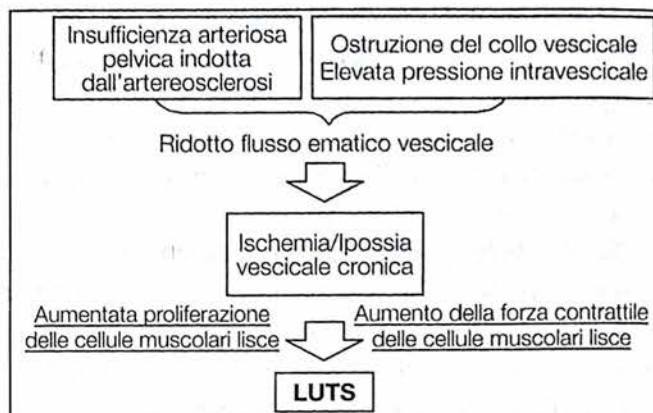


Figura 16.7 Teoria aterosclerosi pelvica (LUTS = sintomi a carico delle basse vie urinarie).

Anatomia patologica

Si tratta essenzialmente di un processo di *iperplasia nodulare* che interessa le ghiandole e lo stroma, quest'ultimo costituito da fibrocellule muscolari lisce e da tessuto connettivo fibroso. Tale processo determina dal punto di vista macroscopico un aumento di volume e peso dell'organo. È bene ricordare che attualmente distinguiamo nella prostata 4 zone distinte, così come descritte da McNeal: la *zona anteriore* comprende circa il 30% della ghiandola ed è costituita essenzialmente da tessuto fibromuscolare; il restante 70% dell'organo è costituito da tessuto ghiandolare e si divide in *zona periferica*, *zona centrale* e *zona di transizione*. La zona centrale circonda i dotti eiaculatori ed è costituita da grossi acini ghiandolari con spesse trabecole fibromuscolari. La zona periferica giace inferiormente alla zona di transizione, contiene circa il 75% del tessuto ghiandolare complessivo della prostata ed è costituita da piccoli acini e sottili trabecole fibromuscolari. La maggior parte dei carcinomi si sviluppa in questa regione. La zona di transizione normalmente non occupa più del 5-10% del volume dell'organo ed è situata centralmente nella prostata, ai lati dell'uretra. Questa zona assieme al tessuto periuretrale rappresenta il sito di origine dell'iperplasia prostatica benigna.

Dal punto di vista macroscopico, la parte iperplasica, che occupa le regioni centrali, appare di aspetto nodulare mentre quella periferica, che non partecipa al processo patologico, viene compressa formando una specie di pseudocapsula. Il limite tra queste due regioni è ben evidente e determina un piano di clivaggio che consente l'enucleazione chirurgica dell'adenoma nell'intervento di adenomectomia transvescicale.

L'aumento volumetrico dell'organo può essere simmetrico o asimmetrico e il processo iperplasico può svilupparsi prevalentemente ai due lati dell'uretra prostatica (*iperplasia bilobare*). I altri casi l'iperplasia interessa soprattutto le ghiandole periuretrali localizzate in posizione craniale, posteriore e mediana. Queste formano un nodulo che aumentando di volume, si aggetta progressivamente nel lume vescicale. Tale nodulo che sovrasta il meato uretrale interno viene comunemente definito *terzo lobo* o *lobo medio* della prostata. Dal punto di vista microscopico si possono osservare aspetti variabili sebbene una caratteristica costante sia rappresentata dalla presenza di noduli di diverse dimensioni nei quali può essere preponderante la componente epiteliale o quella stromale. In genere nelle fasi precoci dell'IPB si riscontrano noduli costituiti prevalentemente da tessuto connettivo lasso e da una componente vascolare (*noduli fibro-vascolari*) oppure noduli caratterizzati dalla presenza di connettivo fibroso e fibrocellule muscolari lisce (*noduli fibro-miomatosi*). Nelle fasi tardive invece, prevalgono noduli formati da ghiandole e stroma, per lo più con prevalente componente ghiandolare (*noduli adeno-fibro-leiomiomatosi*).

Sintomatologia

L'iperplasia prostatica benigna (IPB o BPH: *benign prostatic hyperplasia*) e l'aumento benigno del volume prostatico (BPE: *benign prostatic enlargement*) costituiscono le condizioni più frequenti di sintomatologia delle basse vie urinarie (LUTS: *lower urinary tract symptoms*) nell'uomo adulto.

Le relazioni tra BPH, BPE e LUTS sono complesse poiché non tutti gli uomini con BPE sviluppano LUTS e non tutti gli uomini con LUTS hanno BPE. La sintomatologia **non è correlata con le dimensioni della ghiandola**: una prostata di piccole dimensioni può provocare sintomi ostruttivi molto gravi mentre una prostata grande può causare sintomi ostruttivi scarsi o quasi nulli. La sintomatologia, infatti, deriva dalla somma di due componenti: quella statica, che è determinata dalla massa di tessuto prostatico, e quella dinamica, rappresentata dal tono della muscolatura liscia del collo vescicale, della prostata e della sua capsula. È importante sottolineare che la storia naturale della malattia non è tutta in direzione del peggioramento dei sintomi. In circa un terzo dei pazienti la sintomatologia migliora o si stabilizza per un certo numero di anni. Non è chiaro se questo miglioramento temporaneo della sintomatologia abbia un substrato anatomico-patologico, cioè una regressione parziale dell'iperplasia, o sia un fatto soggettivo di adattamento all'ostruzione.

I sintomi dell'iperplasia prostatica benigna si possono suddividere in due gruppi: **LUTS della fase di svuotamento vescicale** e **LUTS della fase di riempimento**. I sintomi del primo gruppo comprendono la **diminuzione della forza e del calibro del flusso urinario**, l'**esitazione minzionale**, la **minzione intermittente**, lo **sgocciolamento terminale** e la **sensazione di svuotamento incompleto**. I sintomi del secondo gruppo comprendono la **nicturia**, la **pollachiuria** e l'**urgenza minzionale**.

La diminuzione della forza e del calibro del mitto deriva dalla riduzione del lume uretrale e dall'aumento della resistenza al flusso causata dalla compressione del tessuto prostatico sull'uretra. Questo è uno dei sintomi più precoci e costanti. L'esitazione o la difficoltà di iniziare la minzione riflette la necessità di un periodo di tempo più lungo perché il detrusore generi una pressione intravesicale sufficiente a superare la resistenza uretrale. Con la riduzione del flusso urinario anche il tempo della minzione si allunga. Se la muscolatura vescicale non è in grado di mantenere a lungo una pressione superiore alla resistenza uretrale, il flusso urinario risulterà intermittente e comparirà un lungo sgocciolamento terminale. In questi casi il paziente sarà costretto a utilizzare il torchio addominale per facilitare il flusso durante la minzione.

A lungo andare la muscolatura vescicale si indebolisce e la vescica diventa incapace di svuotarsi completamente. La comparsa di significative quantità di residuo urinario postminzionale causa pollachiuria e nicturia. La nicturia deriva, oltre che dalla presenza di residuo urinario, anche dal fatto che, durante la notte, il tono degli sfinteri e l'inibizione corticale della minzione si riducono. La presenza di un residuo urinario facilita l'insorgenza di infezioni urinarie che, per l'edema e l'infiammazione che provocano, esacerbano la sintomatologia. Può comparire ematuria poiché i vasi prostatici diventano più fragili con lo svilupparsi dell'iperplasia.

Con l'aggravarsi della sintomatologia **il paziente preferisce sedersi per urinare** sia per il protrarsi dell'esitazione sia per rilassare maggiormente i muscoli perineali. La sintomatologia si può improvvisamente complicare per un **episodio di ritenzione acuta di urina**. Ciò accade perché il paziente ritarda a mingere, provocando in tal modo un'eccessiva distensione della vescica che scompensa il muscolo detrusore. Con meccanismo analogo un infarto o un'infezione della prostata, a causa dell'edema, determinano un aumento improvviso del volume della ghiandola e, quindi, della resistenza al flusso urinario. L'assunzione di farmaci anticolinergici (che riducono la capacità contrattile del detrusore), di farmaci α -adrenergici (che aumentano il tono dello sfintere liscio dell'uretra) o di alcol può scatenare l'insorgenza di un episodio di ritenzione acuta delle urine.

I **sintomi della ritenzione acuta di urine** sono il **dolore in sede ipogastrica** e un **senso di urgenza minzionale continuo**, che si associa a fenomeni generali quali **malessere** e **sudorazione**.

Altre **complicanze** dell'iperplasia prostatica di lunga data possono essere il **reflusso vescico-ureterale** per incompetenza del meccanismo sfinteriale dell'uretere terminale, la comparsa di **idroureteronefrosi** per ostruzione meccanica o funzionale del tratto urinario alto, gli episodi di **pielonefrite** e la formazione di **calcoli vescicali**. Nelle forme avanzate può comparire l'**iscuria paradossa**, cioè l'incontinenza dovuta alla fuga di urine da una vescica sovradistesa e atonica ogni volta che un nuovo afflusso di urina provoca il superamento della pressione di chiusura degli sfinteri. Infine, si può instaurare un quadro di **insufficienza renale** con nausea, vomito, sonnolenza, disorientamento, astenia e perdita di peso.

Diagnosi

In caso di ritenzione acuta di urine, la vescica può essere apprezzata al di sopra della sinfisi pubica, talvolta fino a livello della linea ombelicale, come un'area teso-elastica alla palpazione che produce un suono ottuso alla percussione (*globo vescicale*). L'esame digito-rettale mette in evidenza un **ingrossamento della ghiandola prostatica**: questa si presenta di solito a superficie liscia, con solco mediano appianato e di consistenza parenchimatosa. Una superficie nodulare o una consistenza duro-ligneo dovrà far pensare a un possibile carcinoma della prostata. Nei casi in cui la prostata abbia uno sviluppo in direzione longitudinale o all'interno della vescica (iperplasia trilobare), l'esplorazione digitoretale non permette un esame accurato, non potendo il dito raggiungere il margine superiore o craniale dell'organo.

L'esame delle urine spesso evidenzia la presenza di **leucocituria** e **microematuria**. Nei casi di infezione delle vie urinarie l'urinocoltura risulterà positiva.

A conferma della diagnosi si può eseguire un'**ecografia transrettale** della prostata, che permette di ottenere con precisione i diametri della ghiandola e con essi il volume, di visualizzare le calcificazioni nell'ambito del parenchima, le aree sospette per un carcinoma non apprezzato all'esame digitoretale e la presenza di un lobo prostatico medio che aggetta nel lume vescicale.

Una **radiografia dell'addome** può mostrare la presenza di calcificazioni prostatiche e/o di calcoli vescicali. L'**urografia endovenosa** può mettere in evidenza un'idroureteronefrosi, un ispessimento e una trabecolatura della parete vescicale e l'innalzamento della base della vescica per l'ingrossamento della prostata. Inoltre, è possibile mettere in evidenza calcoli vescicali e/o diverticoli vescicali. Alcuni urologi preferiscono eseguire, invece dell'urografia, un'**ecografia renale e vescicale** che, pur fornendo un minor numero di informazioni sullo stato dell'apparato urinario, è di più facile esecuzione, meglio tollerata dal paziente, senza effetti collaterali e soprattutto eseguibile in pazienti con alterata funzione renale.

L'**uroflussometria** con valutazione ecografica del residuo urinario, che misura il tempo di minzione e soprattutto il flusso urinario in millilitri per secondo, permette una valutazione del grado di ostruzione oggettiva e indipendente dalla descrizione dei sintomi fatta dal paziente e funge da guida per valutare i risultati della terapia (Fig. 16.8).

Infine, la **cistoscopia**, specie nei soggetti candidati all'intervento chirurgico, permette di visualizzare direttamente le dimensioni dei lobi prostatici che aggettano nell'uretra, il grado di ostruzione anatomica che essi determinano e la presenza di patologie vescicali associate (diverticoli, calcoli, neoplasie ecc.).

Diagnosi differenziale

Pur essendo la più frequente patologia ostruttiva delle vie urinarie, l'IPB ha una sintomatologia simile a quella di altre affezioni, che si possono suddividere in due gruppi: le disfunzioni neurologiche della vescica e le alterazioni anatomiche del collo vescicale e dell'uretra. Tra le disfunzioni neu-

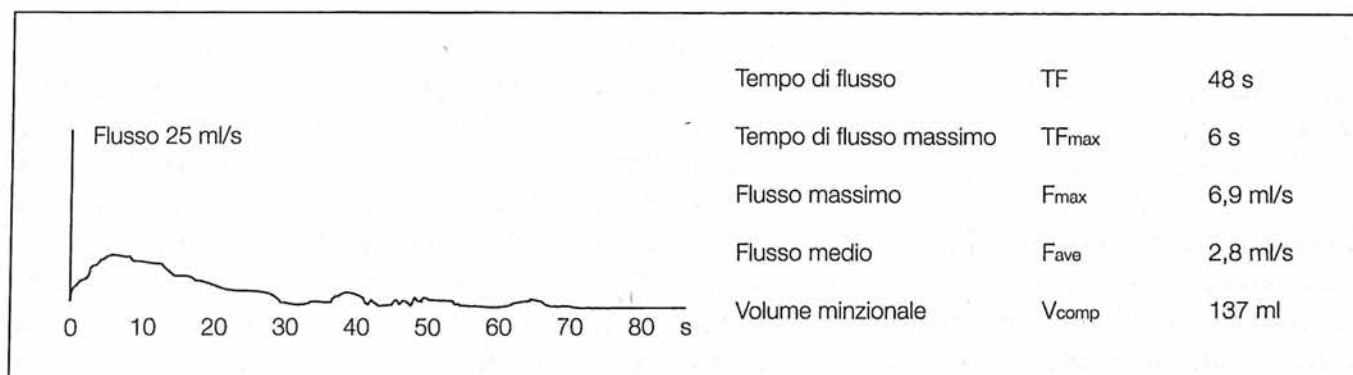


Figura 16.8 Risultati dell'uroflussometria in un caso di ostruzione cervico-uretrale da ipertrofia della prostata.

rologiche ricordiamo per frequenza la *neuropatia diabetica* o le *lesioni del midollo spinale* o del *plesso pelvico*, che causano un'atonia della vescica. Alcuni *farmaci*, quali i tranquillanti, i farmaci parasimpaticolitici e ganglioplegici, possono causare un'ipocontrattilità del detrusore. L'uso di questi farmaci in pazienti con gradi moderati di ostruzione prostatica può far precipitare un episodio di ritenzione acuta di urina. La diagnosi differenziale con una *vescica neurologica* può essere posta con un esame neurologico del paziente: segni rivelatori sono l'anestesia perineale e il rilassamento dello sfintere anale. I test urodinamici confermano questa ipotesi diagnostica mettendo in evidenza l'incapacità della vescica di generare una pressione intravesicale normale. In alcuni pazienti mielollesi si può, invece, rilevare un ipertono muscolare della pelvi responsabile di una sindrome detta "dissinergia vescico-sfinteriale", che può simulare un'ostruzione prostatica. Infatti, in questi casi durante la minzione viene a mancare il normale rilassamento dello sfintere uretrale esterno e la vescica per svuotarsi genera pressioni molto elevate che devono superare l'ipertono dello sfintere. Anche in questi soggetti le prove di urodinamica, associate a elettromiografia del piano perineale, permettono di differenziare l'iperplasia prostatica dalla dissinergia vescico-sfinteriale.

Tra le alterazioni anatomiche del collo della vescica e dell'uretra devono essere considerate le *contratture del collo della vescica* insorte in seguito a interventi chirurgici o a traumi e le *stenosi dell'uretra*, dovute a traumi, infezioni o interventi chirurgici. La riduzione del calibro dell'uretra o del collo vescicale, aumentando la resistenza al flusso di urine, simula un quadro di iperplasia prostatica. L'esame endoscopico permette di definire correttamente la diagnosi. Altre cause di ostruzione possono essere patologie prostatiche quali il *carcinoma della prostata* e la *prostatite acuta*, quest'ultima facilmente riconoscibile per la febbre e il dolore in sede perineale. Molto raramente un *calcolo vescicale* può determinare un'ostruzione andando a occludere il collo vescicale durante la minzione.

Terapia

La terapia dell'ipertrofia prostatica benigna ha lo scopo di ridurre l'intensità dei sintomi delle basse vie urinarie migliorando la qualità di vita del paziente, ridurre il grado di ostruzione urinaria e il residuo urinario ed evitare che la malattia possa progredire con un peggioramento dei sintomi, la comparsa di macroematuria, infezioni urinarie, episodi di ritenzione acuta d'urine o insufficienza renale cronica e infine, che si renda necessario intervenire chirurgicamente. Per quantificare in maniera oggettiva e ripetibile i disturbi dell'ipertrofia prostatica riferiti dai pazienti sono state messe a punto tavole di valutazione dei sintomi, costituite da una serie di domande nelle quali a ogni risposta corrisponde un punteggio. Dalla somma dei punteggi si può calcolare la gravità dei sintomi (scala IPSS o *International Prostatic Symptom Score*) (Fig. 16.9).

Questa scala ha il notevole vantaggio di verificare se nel corso del tempo si sono verificati cambiamenti nel tipo e nella gravità dei sintomi, dal momento che l'ipertrofia prostatica può avere un andamento variabile con fasi di peggioramento alternate a fasi di stabilizzazione o miglioramento. Il grado di ostruzione urinaria può essere valutato in maniera non invasiva, ripetibile e non costoso con la uroflussometria. Raramente è necessario ricorrere ai test uro dinamici. Uno dei limiti principali di questa metodica è la non correlazione con la gravità dei sintomi misurata con il IPSS e con la risposta alla terapia. La terapia dell'IPB consta di 3 classi di farmaci: i farmaci *α -adrenolitici*, gli *inibitori delle 5- α -reduttasi* e i *fitofarmaci*. Prima degli anni Ottanta, l'unica terapia dell'IPB era la *chirurgia*, che presentava limiti e morbidità tipiche di ogni intervento chirurgico. Oggi, la terapia di scelta dell'IPB è la terapia medica tranne nei casi in cui la chirurgia diventa una scelta di necessità. La maggior parte dei pazienti che lamentano disturbi delle basse vie urinarie non necessita di trattamento medico o chirurgico poiché i sintomi non sono gravi e non impattano sulla qualità di vita in maniera tale da dover sopportare la necessità di una assunzione cronica di farmaci, i costi del trattamento e gli eventuali effetti collaterali. Il candidato alla terapia medica è quel paziente che lamenta sintomi delle basse vie urinarie che risultano fastidiosi per il paziente e che impattano negativamente sulla qualità della vita. Al contrario, in pazienti con infezioni urinarie, ricorrenti, episodi ricorrenti di ritenzione acuta di urine, insufficienza renale, calcoli vescicali e ematuria macroscopica sono candidati al trattamento chirurgico.

Scala di punteggio sintomatologica internazionale (I-PSS)							
	Nessuna volta	Meno di una volta su 5	Meno della metà delle volte	Circa la metà delle volte	Più della metà delle volte	Quasi sempre	
1. Quante volte dall'ultima visita ha avvertito un senso di incompleto svuotamento vescicale al termine della minzione?	0	1	2	3	4	5	
2. Dall'ultima visita quante volte ha urinato meno di due ore dopo l'ultima minzione?	0	1	2	3	4	5	
3. Dall'ultima visita le è mai capitato di dover mingere in più tempi?	0	1	2	3	4	5	
4. Dall'ultima visita quante volte ha avuto difficoltà a posporre la minzione?	0	1	2	3	4	5	
5. Dall'ultima visita quanto spesso il getto urinario le è parso debole?	0	1	2	3	4	5	
6. Quante volte dall'ultima visita ha dovuto sforzarsi per iniziare a urinare?	0	1	2	3	4	5	
	Mai	1 volta	2 volte	3 volte	4 volte	5 volte o più	
7. Dall'ultima visita, quante volte si è alzato per andare a urinare la notte?	0	1	2	3	4	5	
Score I-PSS totale S =							
QUALITÀ DI VITA CHE CONSEGUe ALLA SINTOMATOLOGIA URINARIA							
	Bene	Soddisfatto	Abbastanza soddisfatto	Così così	Relativamente insoddisfatto	Male	Molto male
1. Se dovesse trascorrere il resto della sua vita con la sua attuale condizione urinaria, come si sentirebbe?	0	1	2	3	4	5	6
Indice della qualità della vita L =							

Figura 16.9 Scala di punteggio sintomatologico internazionale (I-PSS).

I farmaci α -adrenolitici non modificano la componente anatomica dell'ostruzione, ovvero l'aumento volumetrico della prostata, ma possono influenzare la componente dinamica riducendo la gravità dei sintomi ostruttivi. Questa classe di farmaci che include, la terazosina, l'alfuzosina, la doxazosina e la tamsulosina, agisce in maniera selettiva sui recettori α -adrenergici di tipo α_1 , che si ritrovano in alta densità a livello del collo della vescica e dello stroma prostatico dove regolano

il tono dello sfintere liscio dell'uretra, riducendo, in tal modo, la componente dinamica dell'ostruzione e facilitando lo svuotamento vescicale. Ulteriori studi hanno caratterizzato i recettori adrenergici α_1 in 3 sottotipi: α_{1a} , α_{1b} e α_{1d} . Gli effetti collaterali di questi farmaci sono l'ipotensione ortostatica, l'eiaculazione retrograda, la congestione nasale e l'astenia. Con l'aumentare delle dimensioni della prostata i farmaci α -adrenolitici diventano inefficaci. L'uso appropriato di antibiotici per trattare le infezioni urinarie e di farmaci antinfiammatori, che riducono l'edema della prostata, è di ausilio temporaneo.

La risposta clinica dei farmaci α -adrenolitici è rapida, dose dipendente e durevole nel tempo.

Altri farmaci, in particolare gli *steroli vegetali*, spesso di empirica derivazione da piante, sono utilizzati soprattutto come sintomatici poiché sono in grado di diminuire la congestione della ghiandola. La finasteride è un nuovo farmaco ad azione inibitoria sull'attività dell'enzima 5α -reduttasi, responsabile della trasformazione del testosterone nel metabolita attivo diidrotestosterone. Questo farmaco migliora il flusso urinario e i sintomi soggettivi in circa il 30% dei pazienti e, inoltre, riduce il volume prostatico di circa il 20%. Anche terapie ormonali (estrogeni, progestinici, antiandrogeni o associazioni di questi farmaci) sono state usate con qualche risultato, ma con notevoli effetti collaterali, in particolare sulla potenza dei pazienti; il loro uso, quindi, non appare giustificato.

A tutt'oggi la cura più efficace dell'ipertrofia prostatica è quella *chirurgica*. Vi sono indicazioni assolute e relative all'intervento chirurgico. Tra quelle assolute si possono considerare la presenza di insufficienza renale cronica con idronefrosi, l'iscuria paradossa, un alto residuo postmizionale, episodi ricorrenti di macroematuria e infezioni recidivanti del tratto urinario. Tra le indicazioni relative sono incluse la comparsa di un episodio di ritenzione acuta di urine, sintomi gravi che ostacolano la vita sociale del paziente o un residuo urinario abbondante che vada aumentando nel tempo. Anche per pazienti in trattamento per altre patologie con farmaci anticolinergici, psicotropi o α -adrenergici e che lamentano disturbi urinari di tipo ostruttivo può essere indicato l'intervento.

La terapia chirurgica più utilizzata è la *resezione transuretrale della prostata* sotto anestesia generale o spinale. Per prostate di piccole dimensioni si può eseguire un'*incisione transuretrale* della prostata, che consiste in una o due incisioni a tutto spessore della ghiandola prostatica allo scopo di sezionare i fasci dello sfintere liscio dell'uretra.

In alternativa si può procedere a un intervento a cielo aperto (adenomectomia), specie nei casi in cui le dimensioni della ghiandola sono molto grandi oppure quando è necessario rimuovere grossi calcoli o riparare diverticoli vescicali o nei casi di deformità ortopediche che non consentono una corretta posizione litotomica del paziente. Nei pazienti inoperabili per le cattive condizioni di salute si può optare per un catetere a permanenza, che è gravato dal rischio di infezione, o per il posizionamento di cateteri endouretrali che mantengono pervia l'uretra prostatica.

Infine, esistono nuove tecniche parachirurgiche ancora in fase sperimentale, quali la *termoterapia*, la *crioterapia* e la *resezione ecoguidata con il laser*.

La *termoterapia transuretrale a microonde* (TUMT) è una tecnica mininvasiva che consente un trattamento ambulatoriale dell'iperplasia prostatica benigna. Introdotta, in forma sperimentale, circa 20 anni fa negli Stati Uniti, di tutte le tecniche mini-invasive è oggi l'unica entrata a far parte stabilmente dell'armamentario terapeutico a disposizione dell'urologo.

Il principio fisico alla base della TUMT è la capacità di microonde elettromagnetiche, generate alla frequenza di 1296 Mhz, di penetrare all'interno del tessuto prostatico circostante innalzandone la temperatura fino a ottenere una necrosi coagulativa. Viene posizionato un catetere-antenna connesso a un generatore di microonde che eroga una potenza di 80 W per 30 minuti, con rilascio al tessuto di energia termica pari a 110-130 Kjoule. La TUMT non è applicabile a tutti i pazienti: possono esservi sottoposti i pazienti con prostata senza lobo medio e di volume superiore a 30 cm³.

Sebbene alcuni trial clinici abbiano dimostrato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di questo trattamento, la TUMT va ancora oggi considerata come alternativa terapeutica per i pazienti ad alto rischio operatorio.

IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA

Definizione

Aumento di volume della prostata per iperplasia del parenchima e dello stroma della ghiandola.

Eziopatogenesi

Squilibrio ormonale e anomala sensibilità della prostata.

Alterata interazione epitelio-stroma.

Alterazione delle cellule staminali prostatiche.

Sintomatologia

Diminuzione della forza e del calibro del flusso urinario.

Esitazione.

Minzione intermittente, sgocciolamento terminale.

Sensazione di svuotamento incompleto.

Nicturia, pollachiuria.

Urgenza minzionale.

Bruciore minzionale.

Diagnosi

Esplorazione rettale.

Ecografia transrettale della prostata.

Urografia endovenosa.

Uroflussometria.

Cistoscopia.

Terapia

Medica con:

- α -adrenolitici;
- steroli vegetali;
- inibitori della 5 α -riduttasi.

Chirurgica con:

- resezione transuretrale della prostata;
- adenomectomia transvescicale.

Terapia mini-invasiva:

- termoterapia transuretrale a microonde.

REFLUSSO VESCICO-URETERALE

Introduzione

Nel capitolo 2 si è discusso della funzione della giunzione uretero-vescicale, che impedisce all'urina giunta in vescica di refluire nell'uretere. Questo meccanismo antireflusso protegge il rene dalle alte pressioni che si sviluppano in vescica, specie durante la minzione, e impedisce il passaggio di germi nelle alte vie urinarie (Fig. 16.10). *Il reflusso vescico-ureterale è una condizione patologica in cui la giunzione vescico-ureterale è incompetente e provoca il reflusso di urina vescicale nell'uretere e nella pelvi.*

Epidemiologia

Il reflusso vescico-ureterale ha un'incidenza inferiore all'1% nella *popolazione pediatrica* sana. Nei bambini valutati per un'infezione delle vie urinarie tale incidenza sale al 20-50%; interessa il 70% dei bambini di meno di un anno di età, il 25% dei bambini di 4 anni e il 12% dei bambini di 12 anni. Nella *popolazione adulta* con batteriuria l'incidenza è dell'8%, con un rapporto tra maschi e femmine di 1:10. È ormai ben dimostrato che il reflusso vescico-ureterale compare con

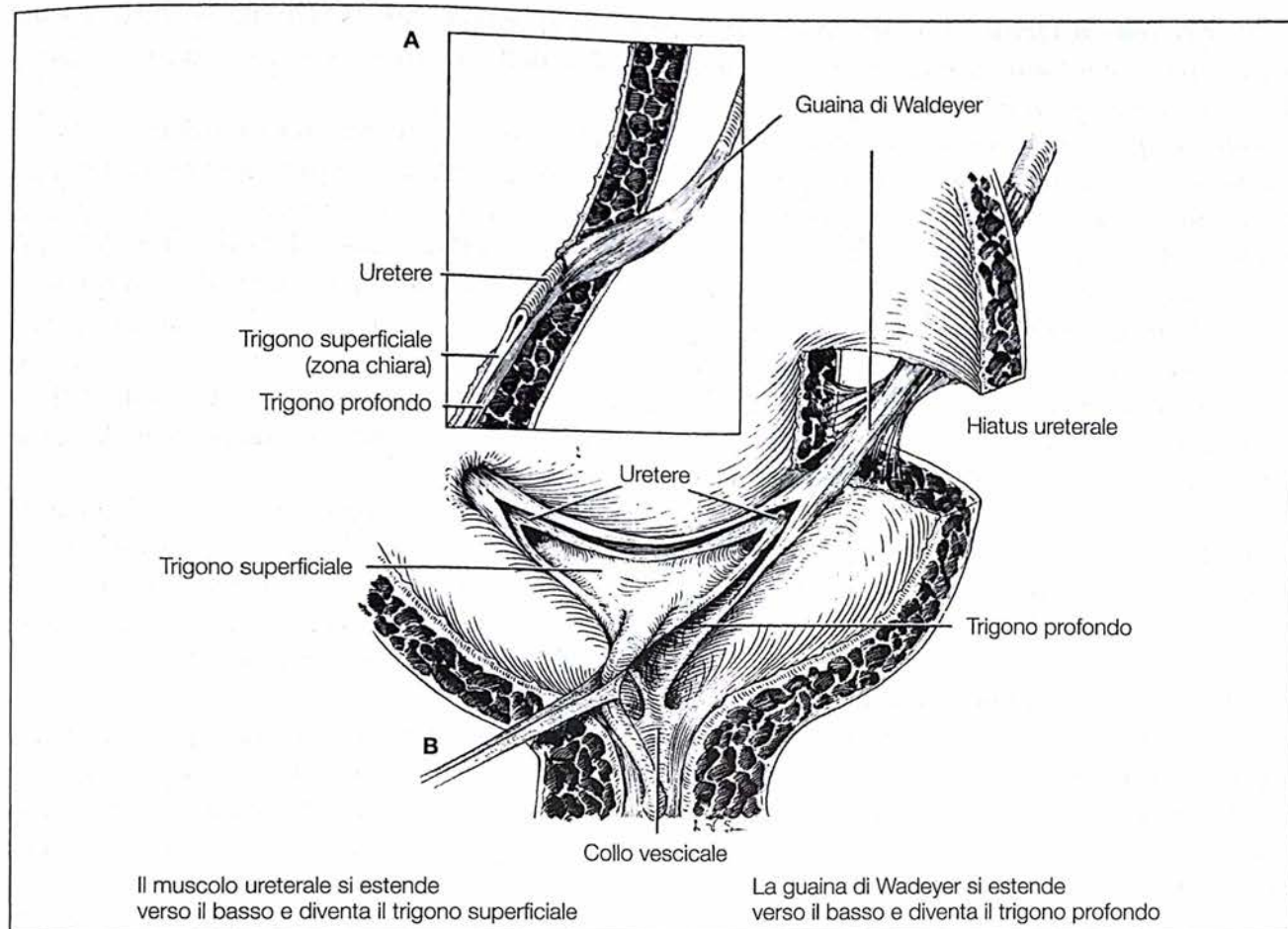


Figura 16.10 Complesso ureterotrigonale normale. (A) Particolare della giunzione uretero-vescicale. La guaina muscolare di Waldeyer copre l'uretere iuxta-vescicale e si continua verso il basso come trigono profondo che si estende al collo vescicale. La muscolatura ureterale diventa il trigono superficiale che si estende al *veru montanum* nell'uomo e termina come meato ureterale esterno nella donna. (B) La guaina di Waldeyer è collegata mediante alcune fibre al muscolo detrusore dello hiatus ureterale. La guaina muscolare, situata sotto gli orifizi ureterali, diventa il trigono profondo. La muscolatura degli ureteri si continua verso il basso come trigono superficiale.

maggiore frequenza nei parenti dei pazienti colpiti da questa affezione. Tuttavia non è ancora noto quale sia la modalità di trasmissione genetica, anche se a causa dell'ampia variabilità riscontrata in diverse famiglie sembra ipotizzabile un'ereditarietà poligenetica o multifattoriale.

Eziopatogenesi

Il meccanismo fisiopatologico più importante per lo sviluppo del reflusso vescico-ureterale è l'**indebolimento della muscolatura trigonale**. Minore importanza ha, invece, l'accorciamento del tratto intravesicale dell'uretere. Si riconoscono cause congenite e acquisite. Le **cause congenite** sono: il reflusso primitivo, la duplicazione ureterale completa, l'ectopia ureterale, il megauretere e l'ureterocele. Le **cause acquisite** sono: la vescica neurologica, le cistiti, le alterazioni della muscolatura vescicale, gli interventi chirurgici sulla vescica e sull'uretere.

Il **reflusso primitivo**, di gran lunga la causa più frequente, deriva da un'anomalia di sviluppo dell'abbozzo ureterale. Durante lo sviluppo l'uretere acquisisce la sua muscolatura partendo dall'alto e proseguendo in senso caudale, mentre nella sua porzione terminale viene assorbito insieme al dotto mesonefrico nel seno urogenitale. Un ritardo di sviluppo della muscolatura ureterale o un precoce assorbimento dell'uretere nel seno urogenitale, prima che la parete muscolare si sia normalmente formata, sono le ipotesi eziologiche più accreditate del reflusso primitivo.

Nell'*ectopia ureterale* il meato sbocca al di fuori del trigono e, pur avendo un decorso intravescicale più lungo della norma, risulta refluyente a causa delle anomalie della parete muscolare e degli alterati rapporti con la muscolatura del trigono.

Nella *uplicazione ureterale completa* l'uretere, che drena il segmento renale inferiore, sbocca più in alto dell'altro uretere e quindi può avere un decorso intravescicale più corto con un rivestimento muscolare più sottile, caratteristiche queste che possono determinare un reflusso. Anche un *ureterocele* a carico dell'uretere del segmento renale superiore può ridurre la lunghezza del tratto intravescicale dell'altro uretere, interferire con la sua attività muscolare e causare così il reflusso.

La *sindrome da "prune-belly"* (addome a prugna) è una rara malattia, con incidenza di 1 caso su 35 000, causata da un'anomalia di sviluppo dei muscoli della parete addominale inferiore, della vescica e dell'uretere, che colpisce soprattutto bambini di sesso maschile. È caratterizzata dall'associazione di reflusso vescico-ureterale bilaterale, criptorchidismo bilaterale, flaccidità della parete addominale e alterazioni dell'apparato scheletrico.

La causa del reflusso in caso di *vescica neurologica* è multifattoriale: sono stati chiamati in causa l'ipertrofia del detrusore, lo sviluppo di diverticoli paraureterali, le infezioni urinarie ricorrenti e i calcoli. Infine, alla vescica neurologica da mielodisplasia si associa frequentemente un reflusso primitivo. In presenza di un'*ostruzione cervico-uretrale* importante si può sviluppare un diverticolo in sede paraureterale, che causa un indebolimento della muscolatura della giunzione vescico-ureterale e quindi il reflusso.

Le *cistiti*, a causa dell'edema che può coinvolgere il trigono e il meato ureterale, possono essere causa di reflusso temporaneo. Anche la *pielonefrite* che si instaura in corso di gravidanza può essere associata a reflusso, favorito anche dalla situazione ormonale, che riduce il tono della muscolatura trigonale. Questo scompenso temporaneo della giunzione uretero-vescicale si verifica soprattutto in quei soggetti in cui la giunzione non è del tutto normale.

Tra le alterazioni della parete muscolare della vescica, la *radioterapia per tumori pelvici*, la *cistite interstiziale* e la *tuberculosis vescicale* sono tutte condizioni che possono causare fenomeni di retrazione cicatriziale tali da rendere la parete vescicale contratta e anelastica tanto da interferire con il meccanismo antireflusso della giunzione uretero-vescicale.

Tra gli interventi chirurgici che possono alterare il meccanismo antireflusso vanno ricordati l'*incisione del meato ureterale*, l'*incisione di un ureterocele*, la *resezione del collo della vescica*. La *prostatectomia a cielo aperto*, a causa dell'interruzione delle fibre del trigono, può determinare un temporaneo reflusso vescico-ureterale.

Fisiopatologia

Il reflusso vescico-ureterale determina alterazioni patologiche a carico dell'uretere e della pelvi e, infine, del parenchima renale. La gravità del reflusso viene valutata in base alle modificazioni a cui vanno incontro le vie urinarie superiori e il parenchima renale (Fig. 16.11). La pelvi si dilata mentre l'uretere si allunga e diventa tortuoso (*idroureteronefrosi*). Le cause responsabili di ciò sono tre: l'*aumento della quantità di urina trasportata per unità di tempo*, l'*aumento della pressione idrostatica* e la *debolezza della muscolatura ureterale*. In presenza di reflusso vi è una quantità variabile di urina che va e viene dalla vescica all'uretere e che si aggiunge alla quantità di urina normalmente trasportata. Quando l'uretere non è più in grado di trasportare una tale quantità di urina, va incontro a dilatazione. Inoltre, la pressione idrostatica generata nella vescica si trasmette alle pareti dell'uretere e della pelvi, che non sono in grado di sopportare questi valori pressori e si dilatano. Questo fenomeno è specialmente grave durante la minzione quando nella vescica si generano pressioni molto alte. Infine, in caso di reflusso vescico-ureterale primitivo vi è un deficiente sviluppo della muscolatura ureterale, tanto più grave quanto maggiore è il reflusso. Infatti, una tonaca muscolare insufficiente è meno capace di resistere all'aumento della pressione idrostatica e della quantità di urina da trasportare.

In presenza di un reflusso di urina, anche se sterile, la pressione può essere tale da provocare, attraverso i forni dei calici, un reflusso pielointerstiziale e pielotubulare di urina; si genera così

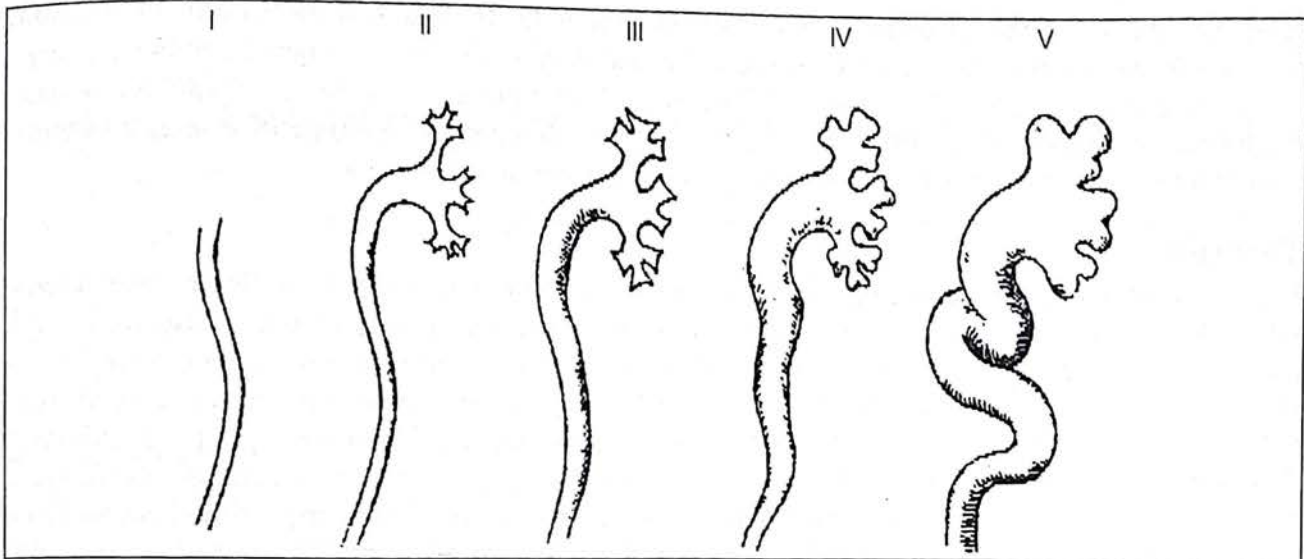


Figura 16.11 Gradi di reflusso vescico-ureterale, ottenuti con l'esame cistografico, secondo la classificazione internazionale.

nell'interstizio del rene un processo infiammatorio, con presenza di un infiltrato cellulare, che esita in fibrosi e cicatrici talora indistinguibili da quelle pielonefritiche (*nefropatia da reflusso*). Recentemente la possibilità che il rene vada incontro alla formazione di cicatrici in assenza di infezioni è stata rimessa in discussione, rivalutando invece l'azione del reflusso di urine infette nella patogenesi delle cicatrici renali. L'incompleto svuotamento delle vie urinarie è un fattore favorente l'insorgenza di infezioni delle vie urinarie e il ricorrere delle stesse.

Sintomatologia

La sintomatologia è soprattutto legata alla comparsa di un'infezione delle vie urinarie, in particolare di una pielonefrite con *febbre elevata, brividi, dolore lombare, nausea, vomito e disturbi della minzione di tipo irritativo, pollachiuria, urgenza e bruciore minzionale*. In alcuni bambini questa sintomatologia può essere sostituita da una *dolenzia addominale vaga* o il reflusso può essere del tutto asintomatico. Alcuni pazienti possono lamentare la comparsa di *infezioni vescicali ricidivanti* a breve distanza di tempo una dall'altra o di *cistiti resistenti al trattamento antibiotico*. Raramente alcuni pazienti riferiscono un dolore lombare durante la minzione. In casi avanzati di reflusso possono comparire i sintomi dell'*insufficienza renale cronica* e dell'*uremia*. Pazienti con cicatrici pielonefritiche da reflusso possono sviluppare ipertensione arteriosa. In caso di reflusso secondario ad altra patologia (vedi "Eziopatogenesi") si associano i sintomi legati alla patologia responsabile del reflusso.

Diagnosi

La diagnostica strumentale fa uso di una *radiografia standard dell'addome* per mettere in evidenza la presenza di una spina bifida, un mielomeningocele o un'agenesia del sacro, che indirizzeranno verso una diagnosi di reflusso secondario a vescica neurologica.

L'*urografia endovenosa* può risultare del tutto normale o mostrare pochi segni, come il tratto distale dell'uretere persistentemente dilatato, un uretere visualizzato per tutta la sua lunghezza, la presenza di idroureteronefrosi, segni radiologici di pielonefrite con calici clavati, corticale assottigliata ecc. La presenza di un doppio sistema completo può suggerire la presenza di reflusso nel segmento renale inferiore.

Gli esami più utili per la diagnosi di reflusso sono la *cistografia minzionale* e/o la *scintigrafia vescicale*. La *cistoscopia* può completare le indagini diagnostiche mettendo in evidenza la morfo-

logia alterata del meato ureterale e una posizione anomala. In genere il meato ureterale è simile all'apice di un vulcano o a una sottile fessura. In caso di reflusso può assumere la conformazione a "stadio di calcio", a "ferro di cavallo" e infine, nelle forme più gravi, a "buca da golf". La posizione di un meato ureterale incompetente risulta essere più lontana dal collo della vescica e lateralizzato. Più un meato ureterale è lateralizzato, tanto più grave sarà il reflusso.

Terapia

In caso di reflusso secondario è opportuno rimuovere o trattare, quando possibile, le cause responsabili del reflusso. In caso di reflusso primitivo, la terapia può essere di tipo conservativo se il reflusso non è di grado elevato e se non si sviluppano infezioni delle vie urinarie ricorrenti. In questi casi si preferisce monitorare il reflusso con cistografia minzionale o scintigrafia vescicale ogni 6-12 mesi, mentre il paziente è sottoposto a **terapia antibiotica** a basso dosaggio per la profilassi delle infezioni delle vie urinarie. Nella maggior parte di questi bambini il reflusso si risolve spontaneamente. Nei casi di reflusso grave, di infezioni ricorrenti nonostante la profilassi antibiotica o di danni renali progressivi è indicato l'**intervento chirurgico** di reimpianto del tratto terminale dell'uretere con tecnica antireflusso.

REFLUSSO VESCICO-URETERALE

Definizione

La giunzione vescico-ureterale diventa incompetente provocando il reflusso di urine nella vescica.

Eziopatogenesi

Cause congenite: reflusso primitivo, duplicazione ureterale completa, ectopia ureterale, megauretere e ureterocele.

Cause acquisite: vescica neurologica, cistiti, alterazioni della muscolatura vescicale, interventi chirurgici sulla vescica e sull'uretere.

Fisiopatologia

Aumento della quantità di urine trasportate.

Aumento della pressione idrostatica.

Debolezza della muscolatura ureterale.

Sintomatologia

Infezioni delle vie urinarie recidivanti.

Dolore lombare.

Diagnosi

Urografia endovenosa.

Cistografia minzionale.

Scintigrafia vescicale.

Terapia

Profilassi antibiotica nelle forme lievi.

Reimpianto ureterale nelle forme gravi.

INFEZIONI DELL'APPARATO UROGENITALE

L. Gesualdo, G. Stallone, S. Palazzo, F.P. Selvaggi

DEFINIZIONE

L'infezione delle vie urinarie (IVU) consiste in un'*invasione dell'urotelio da parte di microrganismi*; tale condizione scatena una *risposta infiammatoria*, la quale, solitamente, si presenta con un quadro clinico caratterizzato da *pollachiuria, tenesmo vescicale e disuria*.

CLASSIFICAZIONE

In base all'agente eziologico responsabile, le IVU possono essere suddivise in:

- infezioni aspecifiche;
- infezioni specifiche;
- infezioni a trasmissione sessuale.

INFEZIONI ASPECIFICHE

Le IVU possono essere classificate secondo diversi parametri: sede, decorso, sintomatologia (Tab. 17.1). Tuttavia, per quanto riguarda la prognosi e la terapia di queste infezioni, la suddivisione in IVU non complicate e complicate è la più utile. Questa distinzione si basa sulla presenza o meno di fattori sistemici o locali, che favoriscono l'insorgenza e/o la persistenza delle IVU (Tab. 17.2).

Le *infezioni non complicate* implicano l'assenza di anomalie strutturali e funzionali delle vie urinarie e sono di gran lunga prevalenti nel sesso femminile. In questi casi, la sede e la gravità dell'infezione influenzano il tipo, la dose e la durata del trattamento, ma la prognosi è quasi sempre favorevole. Circa l'80% delle pazienti che hanno avuto un'IVU non complicata può andare incon-

Tabella 17.1 Classificazione delle infezioni delle vie urinarie (IVU)

1. IVU	Asintomatica con batteriuria Sintomatica abatteriurica (sindrome uretrale acuta) Sintomatica con batteriuria Alta (pielonefrite) Bassa (cistite) Acuta o Cronica
2. IVU	Complicata Non complicata
3. IVU	Occasionale Ricorrente Recidiva Superinfezione Reinfezione

Tabella 17.2 Condizioni predisponenti alle IVU complicate

Generali	Locali
• Malattie dismetaboliche • Malattie con deficit immunologici congeniti e acquisiti • Malattie debilitanti • Terapie immunosoppressive e corticosteroidi	• Alterazioni anatomiche o funzionali, congenite o acquisite, delle vie escrettrici (reflussi, malformazioni, vescica neurologica, diverticoli, cistocele ecc.) • Uropatia ostruttiva (calcolosi, neoplasie urogenitali, ipertrofia prostatica ecc.) • Infiammazioni genitali (vaginiti, prostatiti) • Nefropatie (tubulari, vascolari, glomerulari, da farmaci)

tro a nuovi episodi infettivi, causati dallo stesso microrganismo (**recidiva**) o da un nuovo microrganismo proveniente dalla flora intestinale o perineale (**reinfezione**).

Le **infezioni complicate** sono distribuite uniformemente in entrambi i sessi e sono associate a germi resistenti ai comuni antibiotici e/o a fattori favorenti quali alterazioni anatomo-funzionali delle vie urinarie, immunodepressione, malattie dismetaboliche, ospedalizzazione. La multiresistenza agli antibatterici è frequente e l'insuccesso della terapia antibiotica è dovuto alla persistenza dello stesso microrganismo (**recidiva**) o alla comparsa di un nuovo microrganismo che si sostituisce (**reinfezione**) o si sovrappone (**superinfezione**) al precedente. In questi casi la terapia è legata alla possibilità di correggere le anomalie anatomo-funzionali delle vie urinarie o alla rimozione di calcoli o cateteri; gli antibiotici, infatti, tranne che nei casi di setticemia, hanno un ruolo secondario.

Epidemiologia

L'incidenza delle IVU varia nei due sessi e nelle diverse età della vita (Fig. 17.1). Nell'**infanzia** (da 0 a 12 anni) l'incidenza delle IVU è del 2,8% nelle bambine e dello 0,7% nei bambini. Tuttavia, nei primi 3 mesi di vita (età neonatale) questa incidenza è invertita, con un rapporto maschi/femmine di 3:1. Circa il 50% dei bambini con IVU presenta anomalie delle vie urinarie (35% reflusso vescico-ureterale, 8% lesioni ostruttive, 7% lesioni non ostruttive e non refluenti). Il 5% dei bambini e il 13% delle bambine con IVU sviluppano lesioni pielonefritiche, responsabili dell'11% dei casi di ipertensione arteriosa dell'infanzia e di insufficienza renale cronica in età adulta. Dopo l'infanzia, fino all'età di 55 anni l'IVU è una malattia che colpisce prevalentemente il sesso femminile. Dal 20 al 35% delle donne presenta nell'intero arco della vita almeno un episodio di infezione urinaria.

Nelle **donne adulte** l'incidenza e la prevalenza della batteriuria è correlata all'età e, forse, al grado di attività sessuale. L'1-3% delle donne tra i 15 e i 24 anni è affetto da batteriuria e l'incidenza aumenta dell'1-2% per ogni decade fino al 10-12% intorno ai 70 anni. Analizzando la figura 17.1 si nota che nel sesso femminile l'incidenza delle IVU presenta tre picchi, due dei quali tra i 20 e i 35 anni, legati alla vita sessuale più attiva (un tipico esempio è la **cistite da luna di miele**) e

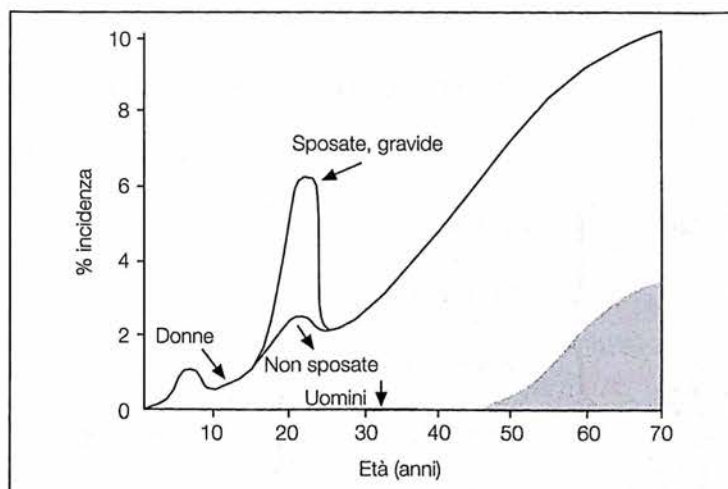


Figura 17.1 Incidenza delle infezioni delle vie urinarie nei due sessi e nelle diverse età della vita. Si può notare che le donne presentano il più alto rischio di infezione nel corso della vita, a eccezione del periodo neonatale.

alla gravidanza; il terzo, invece, compreso tra 0 e 10 anni, è legato nella maggior parte dei casi al reflusso vescico-ureterale.

Le IVU sono rare nell'**uomo** (Fig. 17.1), fatta eccezione per il periodo neonatale e per i soggetti che hanno superato i 50 anni d'età, in cui rappresentano una conseguenza della patologia cervico-uretrale (**ipertrofia prostatica**) e dei problemi ostruttivi a essa collegati. All'età di 70 anni l'incidenza della batteriuria raggiunge un livello del 3,5% nei maschi apparentemente sani e non ospedalizzati e del 15% negli ospedalizzati. In presenza di malattie croniche debilitanti l'incidenza della batteriuria raggiunge il 25-50% in entrambi i sessi.

Condizioni predisponenti

Le caratteristiche anatomiche dell'apparato urogenitale femminile spiegano la maggiore incidenza delle IVU nelle donne. Infatti la **brevità dell'uretra**, la **posizione del meato uretrale esterno nella vulva**, anteriormente alla vagina e ricoperto dalle piccole labbra, la **minore forza di contrazione dello sfintere uretrale interno femminile** e la **vicinanza degli orifizi urogenitale e anale** (serbatoio naturale di germi) favoriscono la penetrazione dei batteri in vescica.

Le proprietà antibatteriche del secreto prostatico, la maggiore forza di contrazione dello sfintere uretrale interno maschile e la maggiore lunghezza dell'uretra giustificano la minore incidenza delle IVU nell'uomo.

L'aumento dell'incidenza di IVU, che si verifica con il passare dell'età è correlato, come già ricordato, al **prostatismo** nell'uomo e alla **carenza di ormoni nella postmenopausa nella donna**, che determina alterazioni distrofiche vulvovaginali e diminuzione dei fattori di difesa locali.

Alcune categorie di soggetti, per la presenza di particolari condizioni qui di seguito elencate, sono tuttavia particolarmente **a rischio** per lo sviluppo di IVU:

1. il 4-10% delle **donne gravide** presenta IVU. L'insorgenza delle IVU nella gestante è favorita dalla diminuita attività peristaltica dell'uretere distale per ipotonia muscolare indotta dall'aumentata produzione di progesterone, dalla comparsa di un reflusso vescico-ureterale per compressione uterina e dal ridotto potere antibatterico della preurina per aumento delle proteine, degli aminoacidi e dei glucidi nel contenuto del filtrato glomerulare; il quadro clinico più frequente è quello di una **batteriuria asintomatica**. La batteriuria asintomatica della gravida, se non trattata, può dar luogo nel 60% dei casi a cistiti e soprattutto a pielonefriti acute;
2. le alterazioni metaboliche, che nel **diabetico** determinano glicosuria e un difetto della funzione fagocitica dei leucociti, sono responsabili dell'aumentata incidenza delle IVU nei soggetti con questa patologia. Le recidive dopo terapia sono frequenti nei soggetti diabetici;
3. i **soggetti sottoposti a trapianto renale** presentano un'incidenza di IVU che va dal 35 al 79%. Circa il 60% di queste infezioni ha origine nel rene trapiantato. La terapia antirigetto facilita l'insorgenza delle IVU;
4. i **disordini anatomici** e **neurologici** e le **ostruzioni meccaniche acquisite** favoriscono le IVU per la stasi urinaria e il diminuito potere battericida della mucosa uroteliale;
5. le **terapie immunosoppressive e radianti** predispongono alle IVU deprimendo l'attività immunologica;
6. il **cateterismo** (se non eseguito in modo corretto), e l'**ospedalizzazione** espongono al rischio di infezioni nosocomiali;
7. varie forme di **nefropatie** (vascolare, tubulare, glomerulare, da farmaci) sono associate a una più elevata incidenza di pielonefrite legata alla più facile colonizzazione, da parte dei batteri, di un parenchima alterato;
8. le IVU sono comuni nei **pazienti in dialisi** e, tra questi, i pazienti anurici e i portatori di rene policistico presentano un aumento del rischio di complicanze gravi.

Eziologia

Nella maggior parte dei casi, i microrganismi coinvolti sono rappresentati da *Escherichia coli* (*E. coli*); nei casi restanti i batteri coinvolti sono principalmente *proteï*, *enterococchi* e altri *enterobat-*

teri. Da alcuni anni si sta osservando un'aumentata frequenza di IVU da Gram-positivi, con prevalenza dello *Streptococco fecale* e dello *Stafilococco saprofitico*.

Si tratta, pertanto, di una patologia per la massima parte dovuta alla flora endogena intestinale che, in presenza di particolari condizioni predisponenti, acquisisce potere patogeno. Al contrario, i microrganismi che comunemente colonizzano l'uretra distale e i tessuti periuretrali raramente causano IVU.

Nel 95% delle IVU una singola specie batterica è responsabile dell'infezione. L'isolamento di due o più specie batteriche è indice di contaminazione, tranne che in un numero molto limitato di situazioni cliniche.

Fra le *Enterobacteriaceae* l'*E. coli* è il più frequente agente eziologico, che causa il 70-90% delle IVU nei pazienti ambulatoriali e approssimativamente il 50% delle IVU nei pazienti ospedalizzati.

Nei pazienti ospedalizzati prevalgono infezioni causate da germi che vengono selezionati dall'uso ospedaliero di antibiotici ad ampio spettro, nonché da manovre strumentali condotte sul tratto urinario (per es., cateterizzazione) come lo *Pseudomonas*, il *Proteus*, la *Serratia* e la *Klebsiella*.

Lo *stafilococco saprofitico* predilige le giovani donne e ha un andamento stagionale con maggiore frequenza nel periodo estivo. È responsabile di una sintomatologia di tipo cistitico.

L'invasione renale per via ematica è caratteristica di organismi virulenti come lo *Stafilococco aureo*, lo *Pseudomonas aeruginosa* e alcune specie di *Salmonelle*. Circa il 25% dei pazienti con infezione da *Salmonella typhi* sviluppa un'urinocoltura positiva. Altri batteri che sono raramente causa di infezioni ematogene del tratto urinario includono le *Brucellae*, la *Nocardia* e l'*Actinomyces*.

La sepsi da germi anaerobi (*bacteroidi*) è frequente nelle neoplasie maligne del tratto genitourinario. Presumibilmente, anaerobi presenti nel tratto gastrointestinale sono frequentemente introdotti dall'uretra distale nella vescica, dove inducono un'infezione solo nei casi in cui le difese del tratto urinario dell'organismo ospite risultano gravemente alterate (per es., tumori).

Tra i miceti, la *Candida albicans* è l'organismo che più frequentemente causa IVU. L'infezione si può avere per via ascendente o ematogena. La più comune forma clinica di candidosi urinaria è la cistite, che frequentemente si riscontra in pazienti cateterizzati con diabete mellito. Tali infezioni sono di solito poco rilevanti clinicamente e guariscono con la rimozione del catetere e la correzione della glicemia. L'uropatia ostruttiva da *Candida* è particolarmente frequente in bambini con anomalie anatomiche congenite del tratto urinario e nei trapiantati renali.

La *Torulopsis glabrata* può alcune volte causare cistite da catetere e meno frequentemente pielonefrite focale.

La disseminazione ematogena al rene e ad altre parti del tratto genitourinario si può avere nelle micosi sistemiche, ma particolarmente nella coccidioidomicosi e nella blastomicosi.

Fra i pazienti immunodepressi, un comune segnale di infezione criptococcica è la comparsa di questo microrganismo nell'urina.

Vi sono, inoltre, molte altre classi di microrganismi che possono invadere le vie urinarie, tra cui la *Chlamydia trachomatis*, il *Mycoplasma genitalis* e alcuni virus. La *Chlamydia trachomatis* causa frequentemente la sindrome uretrale acuta. L'*Ureaplasma urealyticum* e il *Mycoplasma hominis* (micoplasmi genitali) danno origine più a un'infezione genitale che a un'IVU, sebbene l'*Ureaplasma urealyticum* causi con una certa frequenza uretrite.

La sindrome uretrale acuta può anche essere causata dalla *Gardnerella vaginalis*, dalla *Neisseria gonorrhoeae* e dalle *Enterobacteriaceae*.

Gli adenovirus tipo 11 e 21 causano frequentemente una cistite emorragica negli scolari.

PATOGENESI

I batteri possono raggiungere le vie urinarie attraverso diverse vie: *canalicolare ascendente*, *ematogena*, *linfatica*, *discendente* e *per contiguità*.

- **Canalicolare ascendente.** La via d'ingresso *ascendente* è di gran lunga la più frequente e, per ovvie ragioni anatomiche (brevità dell'uretra, con sbocco in vicinanza della vagina e dell'ano), il sesso femminile è quello maggiormente predisposto. I germi di origine intestinale trovano nel perineo, assimilabile a una piega cutanea, un ambiente favorevole al loro sviluppo e possono, raggiungendo il meato uretrale esterno, risalire nell'uretra fino a raggiungere la vescica.

Durante l'atto minzionale si può verificare una risalita dei germi in quanto, mentre nella fase iniziale, all'apertura del collo vescicale segue quella dell'uretra in senso prossimo-distale, al termine della minzione l'uretra si chiude in senso inverso, agevolando l'ingresso dei germi in vescica attraverso un reflusso uretro-vescicale. Le turbolenze del flusso urinario, conseguenti a restringimenti assoluti o relativi, funzionali od organici favoriscono il reflusso. È stato anche dimostrato che il collo vescicale, pur partecipando mediante la sua chiusura alla continenza urinaria, non si oppone alla penetrazione di secrezioni dall'uretra alla vescica.

Giunti in vescica i germi si devono moltiplicare in modo esponenziale per produrre un'infezione. Dalla vescica i batteri possono risalire lungo gli ureteri verso i reni, favoriti in questo processo dalla presenza di un reflusso vescico-ureterale. L'edema associato alla cistite può essere sufficiente ad alterare la giunzione uretero-vescicale favorendo il reflusso vescico-ureterale e, quindi, la risalita dei germi.

Raggiunte le vie escrettrici intrarenali, l'infezione si può propagare al rene attraverso un reflusso pielotubulare o pielointerstiziale (intrarenale) che avviene soprattutto a carico di talune papille piatte, concave o composte, situate generalmente ai poli del rene. Inoltre, i germi possono passare nel circolo ematico attraverso un reflusso pielovenoso e pielolinfatico che avviene a livello dei fornici.

- **Ematogena.** Il rene è riccamente vascolarizzato (20-25% della gittata cardiaca) e quindi germi provenienti da ferite cutanee, dalla cavità orale (per es., in conseguenza di estrazioni dentarie) o da foci infetti in altre sedi dell'organismo, possano colonizzarlo in occasione di batteriemie, determinando generalmente la formazione di ascessi.
- **Linfatica.** La via linfatica sembra essere di scarsa importanza e si basa su connessioni linfatiche fra le vie urinarie e, rispettivamente, il grosso intestino e i genitali interni femminili.
- **Discendente.** La via discendente è la regola nell'infezione tubercolare mentre è estremamente rara nell'infezione batterica aspecifica. La sintomatologia vescicale che si può osservare in corso di pielonefriti o di pionefrosi è quasi sempre di natura riflessa e non realmente infiammatoria. Se non esistono fattori favorenti il ristagno d'urina, la vescica tollera il passaggio di enormi quantità di pus proveniente dai reni senza partecipare alla flogosi.
- **Per contiguità.** Infine è possibile una diffusione per contiguità o continuità da parte di processi infettivi che interessino visceri posti in rapporto con le vie urinarie.

Il solo ingresso dei batteri nell'apparato urinario non implica necessariamente lo sviluppo di un'infezione, che dipende invece da:

- **fattori batterici**, quali *virulenza, aderenza, produzione di tossine, motilità*;
- **fattori dell'ospite**, quali *l'efficacia dei meccanismi di difesa, l'eventuale presenza di fattori favorenti l'infezione*.

Fattori batterici

- **Virulenza batterica.** I batteri devono superare i fattori di difesa dell'ospite come il flusso urinario e la secrezione di muco e hanno sviluppato, pertanto, fattori di virulenza specifici che aumentano notevolmente la loro capacità di instaurare l'infezione. Tali fattori di virulenza comprendono: le *adesine batteriche*, che mediano il legame con le glicoproteine presenti sull'urotelio, la presenza di *pili o fimbrie*, la capacità di secernere *tossine* che danneggiano l'urotelio e/o *proteasi* che aumentano la capacità di sopravvivenza dei batteri in ambiente acido. Nella tabella 17.3, sono elencati i principali fattori di virulenza batterica.
- **Aderenza batterica.** Prima che un batterio sia in grado di colonizzare e invadere il tratto urinario deve poter aderire alla superficie dell'urotelio. I batteri esprimono strutture note come pili (o fim-

Tabella 17.3 Fattori di virulenza batterica

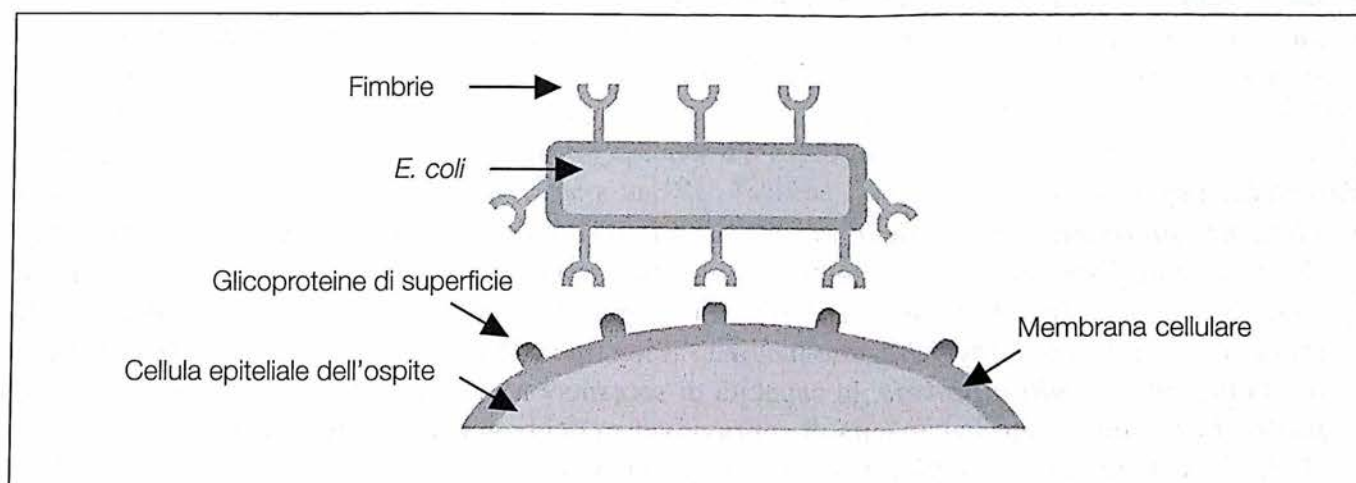
Fattore	Azione
• Pili I	Più comuni fattori di aderenza
• Pili P	Pili più spesso associati a pielonefrite
• Emolisina	Tossina che lisa gli eritrociti (per es., <i>E. coli</i>)
• Ureasi	Provoca la formazione di calcoli di struvite (<i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>S. saprophyticus</i>)
• CNF1	Tossina a effetto citotossico sul rene (<i>E. coli</i> ?)
• Motilità	Accresce altri fattori di virulenza

bric), strutture a forma di bastoncelli che si estendono dalla membrana batterica esterna e che esprimono adesine che si legano ai vari glicolipidi della cellula ospite (Fig. 17.2). Sono classificati in base alla loro capacità di agglutinare gli eritrociti in presenza o in assenza di mannosio.

- **Pili di tipo I.** Sono emoagglutinine mannosio sensibili che si legano alle uroplachine Ia e Ib, proteine della membrana che si trovano nell'urotelio. Si tratta del tipo più comune di pili espresso nell'*E. coli* e si riscontra nella maggior parte dei ceppi isolati che causano cistite e in circa la metà di quelli che causano pielonefrite. La maggior parte dei ceppi di *E. coli* possiede geni che codificano per pili di tipo I, tuttavia tali ceppi sono soggetti a variazioni di fase tra stati di espressione e non espressione di pili. I fenotipi non fimbriati si riscontrano come batteri sospesi nell'urina, mentre i fenotipi fimbriati si riscontrano adesi all'urotelio.
- **Pili di tipo P.** Sono emoagglutinine mannosio insensibili, così definiti perché frequentemente associati a pielonefriti e per il loro sito di legame con l'antigene P del gruppo sanguigno. I pili P hanno scarso legame con l'urotelio vescicole e preferiscono l'urotelio che riveste il sistema collettore renale.
- **Produzione di tossine.** Molti ceppi di *E. coli* producono l'**emolisina**, una tossina responsabile della lisi eritrocitaria. I ceppi di *E. coli* in grado di provocare emolisi sono due volte più frequenti nel tratto urinario superiore rispetto a quello inferiore. Altra tossina prodotta da alcuni ceppi patogeni di *E. coli* è il **fattore necrotizzante citotossico di tipo I (CNF1)**, simile, per struttura, alla tossina dermonecrotica.

L'**ureasi** è comunemente prodotta da vari ceppi di *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus* e *S. saprophyticus*. L'ureasi genera una fonte di azoto utile per il batterio, attraverso la dissociazione dell'urea in ammoniaca e carbammato. L'ammoniaca aumenta il pH urinario creando un ambiente più favorevole alla crescita di tali microrganismi e favorisce, inoltre, la formazione di calcoli di magnesio ammonio fosfato (struvite).

Altro fattore di virulenza è la **motilità**: rappresenta un cambiamento fenotipico che si osserva nel *P. mirabilis*. Quando il *P. mirabilis* si sviluppa in un terreno liquido, i batteri acquisiscono una

**Figura 17.2** Fattori batterici che favoriscono le infezioni delle vie urinarie.

forma a bastoncelli corti e fimbriati, con meno di 10 flagelli. Al contrario, in un terreno solido, questi batteri si differenziano in cellule non fimbriate ed esprimono migliaia di flagelli. Questa differenziazione si verifica in risposta a un cambiamento di viscosità nell'ambiente in cui crescono i batteri. L'aumento di virulenza è dovuto al notevole aumento della motilità di ciascun batterio, grazie all'aumentata espressione di geni flagellari.

Fattori dell'ospite

Diversi sono i fattori che possono ostacolare o rispettivamente favorire l'instaurarsi di un'infezione urinaria. Fra i primi, il principale è rappresentato semplicemente dall'abbondante idratazione, con minzioni complete (assenza di residuo) e non eccessivamente diradate nel tempo.

Inoltre, l'incremento della diuresi comporta un miglioramento del flusso ematico a livello della midollare del rene, con diminuzione dell'osmolarità e potenziamento delle difese contro i batteri.

Nell'intervallo fra le minzioni il continuo rifornimento di nuova urina dagli ureteri assicura la progressiva diluizione della carica batterica comunque giunta in vescica.

Nella donna il basso pH vaginale e la presenza di lattobacilli in vagina, favoriti dall'azione degli estrogeni, contrastano la colonizzazione da parte di enterobatteri. L'importanza degli estrogeni è testimoniata dalla maggiore frequenza delle infezioni immediatamente dopo le mestruazioni con netto decremento dopo l'ovulazione.

Nell'uomo le secrezioni prostatiche hanno proprietà antibatteriche (sali di zinco), ma è la naturale lunghezza dell'uretra e il suo sbocco lontano dalle zone contaminate dai batteri uropatogeni che rendono meno frequenti le IVU nel maschio. Infine, la frequenza delle infezioni è ridotta nei soggetti circumcisi.

L'aderenza batterica, comunque, è influenzata prevalentemente dallo stato secretorio dell'ospite che è caratterizzato dalla presenza nel plasma e nei secreti mucosi e ghiandolari di *sostanze con componente oligosaccaridica*, simili a quelle presenti negli antigeni eritrocitari e cellulari. La presenza o l'assenza di queste sostanze sulla superficie cellulare è condizionata da geni secretori che sono strettamente affini ai geni codificanti i gruppi sanguigni. Infatti, vi è una significativa correlazione tra IVU ricorrenti e gruppi sanguigni B e AB in soggetti di sesso femminile. Ciò sembra dovuto alla mancanza di isoemoagglutinine anti-B che definiscono il *fenotipo "non secretore"*. Le isoemoagglutinine anti-B, presenti nel *fenotipo "secretore"*, filtrate dal glomerulo e forse anche escrete attivamente dal tubulo, si legano ai recettori epiteliali e alle adesine batteriche impedendo l'aderenza e la colonizzazione batterica.

Altra caratteristica del fenotipo secretore è rappresentata dalla presenza negli eritrociti e nelle cellule uroepiteliali di un'attività enzimatica fucosil-transferasica che permette l'espressione sulla superficie cellulare di oligosaccaridi, comprendenti il fucosio, in grado di ridurre l'aderenza batterica. I batteri uropatogeni, infatti, non si legano al fucosio bensì al mannosio e ai suoi derivati; pertanto, la presenza di *recettori* per il *fucosio* renderebbe meno accessibile ai batteri i *recettori* per il *mannosio*, riducendo così l'aderenza batterica all'uroepitelio.

Altri sistemi locali di difesa antibatterica che rientrano nel fenotipo "secretore" sono:

1. l'uromucide o *proteina di Tamm-Horsfall*, glicoproteina contenente mannosio che, prodotta dall'epitelio tubulare, è in grado di legare l'*E. coli* e di impedire la colonizzazione;
2. la *mucina*, sostanza glicoproteica ricca di glicosaminoglicani (GAG) che, per la sua spiccata idrofilia, forma un film tra l'epitelio vescicale e il batterio, costituendo un importante meccanismo protettivo nei confronti dell'aderenza batterica. Comunque, alcuni ceppi uropatogeni sarebbero in grado di rompere questo film protettivo e indurre l'IVU;
3. le *IgA-secretorie*, prodotte dalle plasmacellule presenti nella lamina propria della mucosa parietale, proteggono contro l'aggressione batterica.

Queste immunoglobuline vengono sintetizzate in quantità significativamente minore nei pazienti affetti da IVU ricorrente.

Oltre alla presenza del fenotipo non secretore, la presenza dell'antigene d'istocompatibilità HLA-A3, sarebbe correlata a una maggiore frequenza di IVU, che quindi, riconoscerebbe una predisposizione geneticamente determinata.

Infine, l'attività sessuale, l'impiego di creme spermicide o di contraccettivi intrauterini, gli squilibri ormonali (per es., menopausa) che alterano l'ecosistema batterico vaginale e possono favorire l'instaurarsi di difetti anatomo-funzionali (alterazioni della statica pelvica con residuo e/o incontinenza), le errate abitudini minzionali (svuotamento vescicale incompleto e minzioni eccessivamente dilazionate), l'irregolarità dell'alvo, la scorretta igiene della regione perineale (trasporto di germi verso il meato uretrale, abuso di detergenti intimi che alterano la flora vaginale), le manovre endoscopiche sulle vie urinarie, il cateterismo vescicale transuretrale, tutte le patologie, congenite o acquisite, che possono determinare stasi urinaria, i corpi estranei nelle vie urinarie (compresi i calcoli), la compromissione delle difese immunitarie, il reflusso vescico-ureterale e il trapianto renale, sono tutte condizioni che comportano un maggiore rischio di IVU.

Nel rene la parte che fisiologicamente è più indifesa nei confronti dell'aggressione batterica è la midollare in conseguenza della scarsa vascularizzazione, dell'elevata concentrazione d'ammonio, che blocca l'attivazione del complemento, e dell'ipertonicità, che riduce la fagocitosi. Tutte le malattie che colpiscono il parenchima renale ne riducono ulteriormente le difese.

Altre due importanti condizioni predispongono alle IVU: la *gravidanza* e il *diabete*.

Durante la *gravidanza* si ha una certa stasi urinaria, determinata da cause meccaniche (compressione ureterale, soprattutto a destra, da parte dell'utero gravido e, in minor misura, dalle vene ovariche congeste) e ormonali (ridotta peristalsi indotta dal progesterone). Inoltre si possono manifestare glicosuria e comparsa di reflusso vescico-ureterale, favorito dalla riduzione del tragitto intramurale degli ureteri. La batteriuria in gravidanza predispone alla pielonefrite acuta che, se non trattata, può determinare l'insorgenza di gravi complicanze.

Il *paziente diabetico* è predisposto alle IVU a causa della glicosuria, della riduzione delle difese immunitarie, della possibile compromissione neurologica della vescica e della microangiopatia, anche se, almeno nei diabetici con buon controllo metabolico, l'incidenza delle infezioni urinarie sembra essere simile a soggetti di controllo.

Clinica e terapia

BATTERIURIA ASINTOMATICA

Per batteriuria asintomatica si intende la ***presenza all'urinocoltura di una batteriuria significativa non associata a sintomi di infezione***. La presenza di molti leucociti (piuria), di positività ai nitriti e di un pH alcalino all'esame delle urine sono indici di probabile IVU e richiedono l'esecuzione di un'urinocoltura. La ***diagnosi è esclusivamente microbiologica*** e può essere stabilita, con buona specificità, solo ***se lo stesso microrganismo viene isolato almeno due volte con carica batterica elevata***, ovvero $\geq 100\,000$ colonie formatesi in coltura (*colony forming units*, CFU) per ml di urina.

Più del 10% delle ***donne con oltre 65 anni*** è affetto da batteriuria asintomatica. È opinione della maggior parte degli Autori che la batteriuria asintomatica nei pazienti di età avanzata non debba essere trattata, poiché non è stata evidenziata una diminuzione della funzione renale rispetto a una popolazione non infetta, né un aumento della mortalità rispetto a un campione di età simile.

Nelle ***donne in gravidanza***, invece, la presenza di batteriuria asintomatica deve indurre a instaurare una terapia, poiché sono stati dimostrati un'aumentata incidenza della pielonefrite, un modesto incremento di nascite premature e un aumento della mortalità perinatale. La maggior parte delle pazienti risponde bene a un breve ciclo di terapia antibiotica. La batteriuria, al termine del ciclo di antibiotici, recidiva molto frequentemente, per cui è necessario ripetere almeno una volta al mese l'urinocoltura sino al termine della gravidanza, trattando la paziente ogni qualvolta

l'urinocoltura risulti positiva. Questo follow-up con controlli ravvicinati durante tutta la gravidanza può avviare al trattamento profilattico, che veniva utilizzato in passato. I farmaci più sicuri e meno tossici, da usare in gravidanza, sono le penicilline semisintetiche, le cefalosporine e la fosfomicina trometamolo.

SINDROME URETRALE ACUTA

Il quadro clinico della disuria, della pollachiuria e della stranguria in presenza di un esame colturale negativo dell'urina definisce la *sindrome uretrale acuta*. Poiché la sintomatologia è indistinguibile da quella di altre affezioni dell'apparato urinario basso, è opportuno eseguire un esame ginecologico per escludere una vaginite o un'infezione erpetica, un esame colturale specifico per la ricerca del gonococco e una cistoscopia con citologia urinaria per escludere neoplasie uroteliali.

Una volta escluse le patologie summenzionate, la presenza di piuria all'esame delle urine (più di 5 globuli bianchi per campo microscopico a 400 ×) e di un'urinocoltura negativa orienterà verso un'IVU da *Chlamydia* o da *micoplasmi*. La *Chlamydia trachomatis*, Gram-negativo intracellulare, è sempre più spesso l'agente eziologico responsabile della sindrome uretrale acuta. In tal caso la terapia prevede un ciclo di 7-14 giorni con un antibiotico attivo contro la *Chlamydia trachomatis* e l'*Ureaplasma urealyticum*, come le tetraciline, l'eritromicina o un altro macrolide, oppure i chinolonici (pefloxacina, ciprofloxacina).

Una sintomatologia disurica in presenza di un'urinocoltura negativa e in mancanza di piuria orienterà verso una forma irritativa legata all'igiene personale (lavande vaginali e bagnoschiuma possono ridurre le difese locali), ai coloranti della biancheria intima, a situazioni ginecologiche particolari o a disturbi neurovegetativi. In questi casi vanno utilizzati farmaci analgesici e anti-infiammatori (per via endovescicale o sistemica), che riducono l'edema, nonché farmaci anticolinergici, antispastici e anestetici, che riducono l'ipertono della muscolatura striata del piano perineale; talora è necessario ricorrere a una psicoterapia.

CISTITE ACUTA

Per cistite acuta si intende la *presenza all'urinocoltura di una carica batterica ≥ 100000 CFU e sintomi di infezione urinaria* (disuria, pollachiuria, stranguria).

Occasionalmente si possono osservare ematuria ed emissione di urine torbide e maleodoranti. In genere, se l'infezione rimane limitata alla vescica, non compare iperpiressia e l'esame obiettivo risulta negativo.

Prima dell'inizio della terapia è preferibile, ma non essenziale, eseguire un'urinocoltura con antibiogramma. Nella maggior parte dei casi la dose singola di un antibiotico per via orale è il trattamento di scelta per la cistite batterica non complicata, riservando una terapia da 3 a 7 giorni in quei casi in cui la sintomatologia disurica si sia protratta per oltre 48 ore prima del consulto medico. I farmaci impiegati nella terapia a dose singola sono riportati nella tabella 17.4.

Qualunque sia il trattamento prescritto, a una settimana dalla fine della terapia è consigliabile eseguire un esame dell'urina e un'urinocoltura per accertare che l'infezione sia stata eradicata.

Tabella 17.4 Farmaci usati nella terapia a singola dose

- Cotrimossazolo (320 mg di trimetoprim e 1600 mg di sulfametossazolo per os/die)
- Kanamicina (500 mg per via intramuscolare/die)
- Trimetoprim (400 mg per os/die)
- Netilmicina (150 mg per via intramuscolare/die)
- Fosfomicina trometamolo (3 g per os/die)
- Peflossacina (800 mg per os/die)
- Norfloxacina (800 mg per os/die)

CISTITE ACUTA RICORRENTE

Le infezioni ricorrenti della donna sono dovute a **reinfezione** per invasione di nuove specie batteriche o di nuovi sierotipi di *E. coli* nel tratto urinario, oppure a **recidiva** (persistenza dello stesso germe), che compare entro pochi giorni dal termine del trattamento ed è il risultato di una soppressione parziale dell'infezione. Nelle cistiti acute ricorrenti è sempre opportuno cominciare il trattamento antibiotico con la guida di un'urinocoltura e un antibiogramma. In questi casi è indicato somministrare un chinolonico, il cui meccanismo d'azione si esplica attraverso l'inibizione dell'attività della DNA-girasi batterica. Comunque, è opportuno eseguire un'urinocoltura 2-3 giorni dopo l'inizio del trattamento per verificare l'efficacia dell'antibiotico. In caso di urinocoltura positiva si deve immediatamente cambiare il farmaco, guidati questa volta dall'antibiogramma. Nelle **IVU ricorrenti da recidiva** è sconsigliato il trattamento con dose singola ed è suggerito un ciclo di 7-10 giorni. Nelle **IVU ricorrenti da reinfezione** la terapia con dose singola è d'elezione.

La comparsa di IVU recidivanti in un breve periodo di tempo (più di 3 cistiti nell'arco di 60 giorni) implica frequentemente la comparsa di germi multiresistenti. In tal caso è consigliabile trattare l'infezione con un farmaco scelto sulla base dell'antibiogramma e con una terapia della durata di 7-10 giorni. Una volta ottenuta la sterilizzazione dell'urina, confermata dalla negatività dell'urinocoltura, può essere consigliabile un trattamento profilattico della durata di 6-12 mesi con bassi dosaggi di farmaci. Quando viene sospesa la profilassi, se l'infezione si ripresenta si ripete lo schema precedente, seguito da una profilassi a lungo termine. I farmaci consigliati per il trattamento profilattico sono il trimetoprim, il trimetoprim-sulfametossazolo e i chinolonici. Questi farmaci hanno una bassa tossicità, raggiungono un'alta concentrazione nell'urina, raramente sviluppano resistenze e difficilmente causano dismicrobismi nel colon, nella vagina e nella regione periuretrale. Essi vengono somministrati in un'unica dose ogni 24 o al massimo 48 ore, alla sera, prima di andare a letto e dopo avere svuotato la vescica. Infine, la paziente va istruita a correggere tutti i fattori locali e generali predisponenti alla reinfezione. È consigliabile svuotare completamente la vescica, regolarizzare l'alvo, mantenere un elevato apporto di liquidi (2 litri/die), svuotare la vescica dopo ogni rapporto sessuale, nonché evitare detergenti vaginali aggressivi e biancheria intima in fibra sintetica.

PIELONEFRITE ACUTA

Per pielonefrite acuta si intende un'**infezione localizzata al rene con urinocoltura positiva** e sintomatologia caratterizzata da **sintomi generali** (malessere, brividi, febbre elevata, cefalea, a volte nausea e vomito) e **locali** (dolore intenso e spontaneo, espressione della flogosi del bacinetto e del parenchima renale). Disuria, stranguria, tenesmo, pollachiuria e macroematuria possono essere sintomi di accompagnamento. Più spesso **monolaterale**, può anche presentarsi bilateralmente. La presenza di febbre elevata (39-40 °C) e brividi indirizza la diagnosi verso la batteriemia. L'esame obiettivo evidenzia dolorabilità all'angolo costovertebrale.

Le vie di trasmissione d'infezione sono: l'ascendente (più comunemente), l'ematogena, la linfatica (Fig. 17.3).

I germi più comunemente isolati sono gli stessi responsabili della cistite non complicata. I pazienti ben idratati, senza nausea e vomito, possono ricevere una terapia domiciliare. In questi casi gli antibatterici orali o per via intramuscolare, selezionati sulla base dell'antibiogramma e somministrati per almeno 2 settimane, sono sufficienti al trattamento. Nei pazienti più gravi è necessaria l'ospedalizzazione. I cardini del trattamento sono l'idratazione del paziente e l'inizio immediato della terapia antibiotica per via parenterale. All'inizio, in attesa dell'antibiogramma, può essere consigliata la somministrazione di un aminoglicoside, attivo sugli enterobatteri, associato all'ampicillina o a penicilline resistenti alle penicillinasi e attive sugli enterococchi e stafilococchi. Una volta ottenuto l'antibiogramma, la terapia deve essere modificata sulla base della sensibilità batterica, del costo e della tossicità del farmaco. La terapia va continuata per 1-2 settimane, a seconda della gravità della malattia.

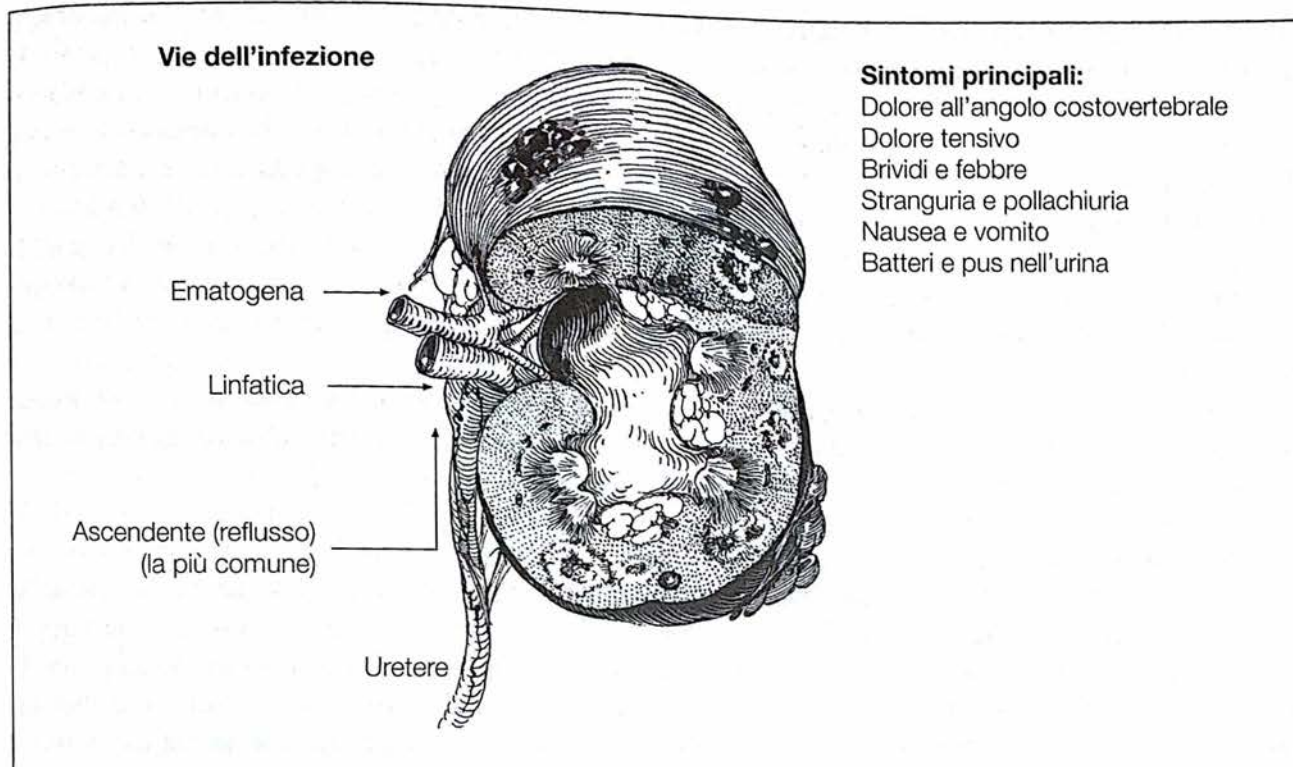


Figura 17.3 Patogenesi della pielonefrite acuta.

INFEZIONI URINARIE COMPLICATE

La presenza di calcoli, di ostruzione al flusso dell'urina o di ascessi renali o perirenali definisce le IVU complicate. In questi casi il trattamento è comune a entrambi i sessi. La terapia con le cefalosporine di ultima generazione e/o gli aminoglicosidi è il trattamento migliore. I nuovi antibiotici β -lattamici dovrebbero essere riservati ai casi in cui l'antibiogramma suggerisce la loro somministrazione o a quelli in cui vi sia un danno renale.

Di solito è necessario procedere alla rimozione delle cause favorenti l'insorgenza dell'infezione una volta che quest'ultima è sotto controllo. In caso di ostruzione e/o idronefrosi è richiesto l'immediato drenaggio delle vie escrettrici renali perché, in caso contrario, qualsiasi tentativo di terapia medica sarebbe destinato al fallimento.

INFEZIONI URINARIE NELL'UOMO

Escludendo l'età pediatrica, le IVU non complicate nell'uomo fanno seguito, in genere, a indagini strumentali sul tratto urinario. I germi più comunemente isolati sono *E. coli* ed enterococchi. È molto importante il riconoscimento e il trattamento precoce di queste infezioni per prevenire la diffusione verso la prostata o altri organi genitali. In tali soggetti l'antibiogramma ha un ruolo fondamentale perché la maggior parte di queste infezioni si osserva in ospedale o in altre condizioni (ricovero in case di riposo, degenza in case di cura per malattie psichiatriche) dove la presenza di ceppi batterici multiresistenti è frequente. Un ciclo di terapia orale di almeno due settimane con un antibatterico è sufficiente per eradicare l'infezione nella maggior parte dei casi. Né la dose singola né la terapia di breve durata trovano indicazione nel trattamento delle IVU nell'uomo. È consigliabile eseguire un'urinocoltura durante il trattamento antibatterico e dopo 4 e 6 settimane dalla fine della terapia per identificare persistenze o recidive.

Poiché la maggior parte delle **IVU non complicate** dell'uomo è dovuta a indagini strumentali praticate sul tratto urinario, è importante attuare una profilassi antibatterica prima di qualunque manipolazione, così come è preferibile astenersi da procedure urologiche in pazienti già infetti, al

fine di prevenire l'insorgenza di batteriemie. Oggi la prevenzione delle IVU durante le manipolazioni urologiche può essere attuata con un'unica dose di antibiotico somministrato per via orale (1-2 ore prima) o parenterale (mezz'ora prima). L'estensione del processo infiammatorio alla prostata e/o all'epididimo (*IVU complicate*) causa, in genere, una sintomatologia talora tanto grave (febbre, disuria, dolore pelvico o scrotale) da richiedere il ricovero ospedaliero. La terapia si avvale di misure generali, quali il riposo a letto, l'idratazione, blandi lassativi e un trattamento antibiotico prolungato per almeno 3-4 settimane sotto la guida dell'antibiogramma. In caso di ritenzione acuta di urina è consigliabile un drenaggio dell'urina per evitare il rischio di batteriemia: si dà la preferenza a un'epicistostomia di minima, sovrapubica, perché il paziente mal tollera un catetere uretrale.

La *presenza di calcoli nella prostata o nelle vie urinarie* e/o un'ostruzione al normale flusso dell'urina completano il quadro delle IVU complicate dell'uomo. I germi che vengono più frequentemente isolati sono la *Serratia*, il *Proteus*, lo *Pseudomonas* e la *Klebsiella*.

La rimozione di corpi estranei, calcoli o altre cause che alterano il flusso dell'urina è la *condicio sine qua non* per ottenere l'eradicazione dell'infezione. Se ciò non è possibile, le possibilità di cura dell'IVU sono molto ridotte. Se un ciclo di antibioticoterapia guidata dall'antibiogramma e della durata di almeno 6 settimane non riesce a eradicare l'infezione, è opportuno attuare una terapia con antibatterici a basso dosaggio per un lungo periodo di tempo (12-24 mesi) in modo da prevenire l'insorgenza delle complicanze settiche (setticemia, ascessi a distanza ecc.). È utile sottolineare come tale forma di trattamento riduca l'insorgenza dei fenomeni settici, ma non abbia alcun ruolo nell'eradicazione dell'infezione.

La prostatite

La prostatite è un processo infiammatorio della prostata acuto o cronico di cui si ammette un'origine infettiva, per distinguerlo dalla "sindrome prostatica" (recentemente definita CPSS: *chronic pelvic pain syndrome*), dove non può essere isolato alcun agente infettivo e la cui origine è multifattoriale quando non oscura.

Entrambe sono comunque diagnosticate dai sintomi e dall'evidenza di flogosi all'interno della prostata, mentre l'isolamento di un agente infettivo con i normali metodi colturali è possibile solo nel 5-10% dei casi.

DIAGNOSI

Le modalità di presentazione della prostatite batterica e della sindrome prostatica sono spesso sovrapponibili, osservandosi nella maggior parte dei casi dolore in differenti sedi corporee (Tab. 17.5) e disturbi della minzione come riportato in tabella 17.6. La distinzione fra forme acute e croniche è invece determinata dalla durata dei sintomi, dovendo questi persistere per almeno tre mesi prima di poter parlare di cronicizzazione.

Tabella 17.5 Sede del dolore in prostatiti e CPPS (%)

• Prostata/perineo	46%	• Pene	6%
• Scroto e/o testicoli	39%	• Vescica	6%
• Rachide sacrale	2%		

Tabella 17.6 Disturbi della minzione in prostatiti e CPPS*

- Pollachiuria, urgenza minzionale
- Mitto ipovalido, sforzo addominale
- Stranguria totale o crescente con la minzione

ANAMNESI E VALIDAZIONE CON QUESTIONARI

I sintomi sembrano essere i migliori fattori di classificazione per distinguere le forme batteriche da quelle non batteriche e quelle acute da quelle croniche. Per tale motivo, sono stati impiegati numerosi questionari per quantificarli. Fra di essi, ricordiamo il *chronic prostatitis symptom index* (CPSI), recentemente sviluppato nell'*international prostatitis collaborative network* (IPCN).

Sebbene il CPSI sia stato validato, è ancora incerto il contributo che può dare agli studi clinici. Tale questionario contiene quattro domande sul dolore o sul discomfort, due sui disturbi della minzione e tre sulla qualità di vita.

OBIETTIVITÀ

Tranne che nelle forme acute, dove la prostata è spesso aumentata di volume, soffice e dolente alla digitopressione, in genere il quadro obiettivo non è dirimente, ma è comunque essenziale per la diagnosi differenziale, potendo così escludere altri disordini urogenitali o dell'ultimo tratto dell'intestino.

ESAME CULTURALE DELLE URINE E DEL SECRETO PROSTATICO

L'indagine più importante per la diagnosi di prostatite è l'analisi chimico fisica e colturale delle urine "segmentate" e del secreto prostatico prelevati come descritto da Meares e Stamey (Fig. 17.4).

In accordo con la classificazione elaborata da NIDDK (*National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases*) (Tab.17.7), la presenza di leucociti nelle urine prelevate dopo massaggio prostatico o nell'eiaculato è anch'essa inclusa nella definizione di prostatite cronica abatterica infiammatoria, e questo consente di reinquadrare una notevole parte di pazienti che, secondo le prime classificazioni (*Drach's classification*) venivano inclusi fra le forme croniche abatteriche tout court (Tab. 17.8).

SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE

Lo scopo della tecnica colturale messa a punto da Stamey era quello di distinguere la batteriuria quando proveniente dall'uretra, dalla prostata e dalla vescica. La stessa tecnica è stata alla base per la classificazione di Drach, la prima messa a punto per la prostatite e senza dubbio quella più a lungo utilizzata.

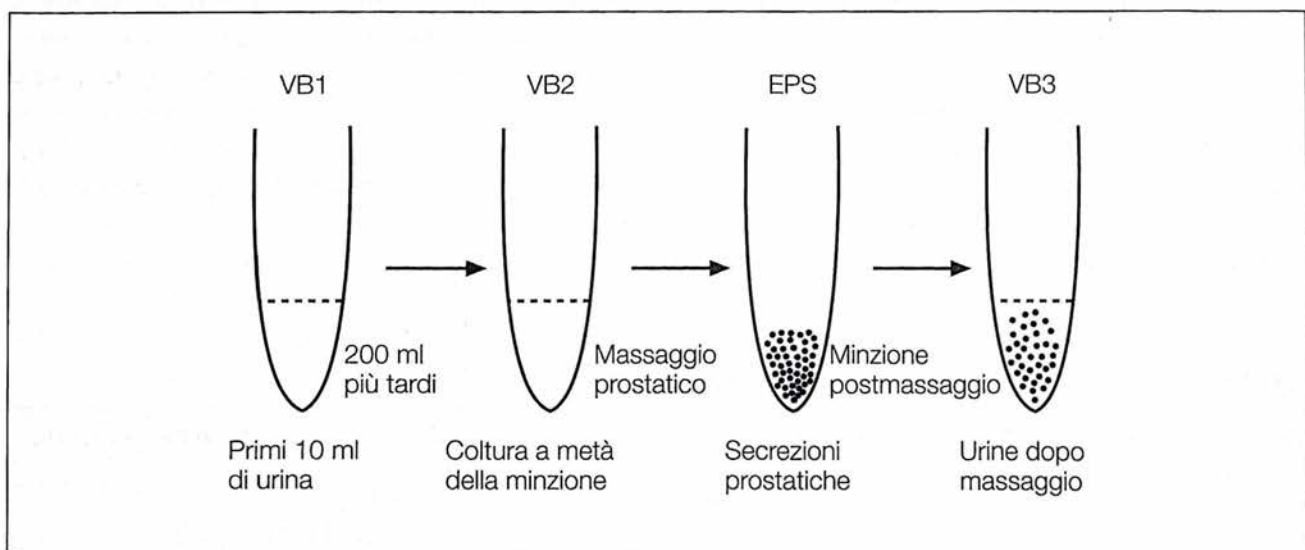


Figura 17.4 Tecnica delle colture frazionate di Stamey per la localizzazione delle infezioni delle vie urinarie nell'uretra e nella prostata.

Tabella 17.7 Classificazione della prostatite e della CPPS secondo il NIDDK

Tipo	Nome e descrizione
I	Prostatite batterica acuta
II	Prostatite batterica cronica
III	Prostatite cronica abatterica – <i>chronic pelvic pain syndrome</i> (CPPS) A. CPPS infiammatoria (leucociti in seme/EPS/VB3) B. CPPS non-infiammatoria (no leucociti in seme/EPS/VB3)
IV	Prostatite infiammatoria asintomatica (prostatite "istologica")

CPPS = *chronic pelvic pain syndrome*; EPS = *expressed prostatic secretion*; VB3 = *voided bladder urine 3* (urine ottenute dopo massaggio prostatico).

Tabella 17.8 Classificazione delle prostatiti secondo Drach et. al.

Classificazione	Reperti clinici e di laboratorio
• Prostatite acuta batterica	Infiammazione della prostata clinicamente evidente
• Prostatite cronica batterica	Infiammazione della prostata con isolamento dalle urine o dal secreto prostatico di un microrganismo eziologicamente riconosciuto
• Prostatite cronica abatterica	Infiammazione della prostata senza isolamento batterico o con isolamento dalle urine o dal secreto prostatico di un ceppo di significato eziologico dubbio
• Prostatodinia	Assenza di infiammazione della prostata; nessun isolamento batterico

Nel 1995, il NIDDK (*National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases*, USA) sviluppò una nuova classificazione che consentisse più facilmente di fare diagnosi, rendesse più razionale l'approccio terapeutico alla prostatite e ne consentisse anche la prevenzione. I termini prostatite cronica abatterica e prostatodinia furono modificati in *chronic pelvic pain syndrome* (CPPS)', rispettivamente, con o senza infiammazione. Il liquido seminale fu aggiunto alle urine prelevate a tempi e al secreto prostatico, come parametro addizionale. Fu inoltre aggiunta un'ulteriore classe, la IV (prostatite asintomatica o istologica). Tale classificazione è tuttora valida.

Nelle forme batteriche, i patogeni più di frequente isolati sono le enterobacteriaceae, soprattutto *E. coli* (Tab. 17.9). Una certa quota (circa il 20%) è sostenuta da cocchi Gram-positivi, soprattutto *Enterococcus faecalis*. Incerto ancora il ruolo di organismi intracellulari, come la *Chlamydia*, mentre germi opportunisti (come *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida* spp) e rari patogeni (come *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum*) possono riscontrarsi in pazienti immunocompromessi. In ogni caso, non esiste correlazione fra conta batterica leucocitaria e sintomi in uomini con prostatite cronica batterica. Gli stessi parametri non predicono neanche la risposta alla terapia antibiotica nelle forme dove non è certa la diagnosi eziologica.

In tabella 17.10 è riportato l'algoritmo diagnostico per la prostatiti.

Tabella 17.9 Patogeni di più frequente riscontro nelle prostatiti

Micro-organismi di certo ruolo eziologico	Micro-organismi dal ruolo incerto
• <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiella</i> spp. • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Enterococcus faecalis</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	• Stafilococchi • Streptococchi • <i>Corynebacterium</i> spp. • <i>Chlamydia trachomatis</i> • <i>Ureaplasma urealyticum</i> • <i>Mycoplasma hominis</i>

Tabella 17.10 Algoritmo diagnostico per le prostatiti

• Anamnesi ed esame obiettivo • Esame delle urine e urinocoltura • Esclusione di malattie sessualmente trasmissibili • Diario minzionale, uroflussometria e residuo postminzionale	• Test di Stamey • Microscopia • Culture • Cominciare antibioticotapia in caso di segni di infiammazione
---	---

ECOGRAFIA PROSTATICA TRANSRETTALE (TRUS)

Può mettere in evidenza ascessi intraprostatici, calcificazioni e dilatazione delle vescichette seminali, ma non deve considerarsi utile nella classificazione delle prostatiti e, soprattutto, nella diagnosi, in quanto i rilievi ottenibili con la metodica risultano del tutto aspecifici.

BIOPSIA PROSTATICA TRANSRETTALE/PERINEALE

Può essere presa in considerazione per germi "difficili", ma non deve considerarsi un esame di routine e andrebbe eseguita a solo scopo di ricerca. Batteri sono stati isolati su campioni di biopsia perineale nel 36% di uomini con CPPS, ma questi risultati non sono dissimili da quelli ottenuti in controlli asintomatici come quelle biopsie eseguite, per esempio, per diagnosi di carcinoma di prostata. In questo caso, si parla di prostatite asintomatica o istologica (tipo IV).

Altri marker infiammatori sono: un elevato pH urinario ed elevati valori ematici di LDH e immunoglobuline. Alcune citochine, come l'interleuchina 1- β e il TNF possono essere identificate nel secreto prostatico dopo massaggio, mentre il fattore C3 del complemento, la ceruloplasmina e l'elastasi dei polimorfonucleati nell'eiaculato. Questi test non vanno comunque mai considerati in una indagine di routine per prostatite.

Trattamento

ANTIBIOTICI

L'uso di antibiotici nelle flogosi prostatiche è d'obbligo nelle forme acute batteriche; raccomandato nelle forme croniche e può essere tentato per il miglioramento dei sintomi nelle forme abatteriche. Nelle prostatiti acute, che spesso si presentano con febbre, intensa sintomatologia locale e coinvolgimento sistemico, si può cominciare con una somministrazione parenterale di antibiotici ad ampio spettro, come penicilline, cefalosporine di terza generazione o fluorochinoloni. Tali farmaci possono essere associati i primi giorni a un aminoglicoside e sostituiti, dopo lo sfebbramento e la normalizzazione dei parametri di infezione, con una terapia orale che va continuata, a seconda della severità dell'infezione, per 2-4 settimane. Nei casi meno gravi, un fluorochinolone può essere assunto per 10 giorni.

Nelle forme batteriche croniche i fluorochinoloni, come la cipro e la levofloxacina, sono considerati i farmaci di scelta per le loro proprietà farmacocinetiche che consentono, assieme alla loro buona tollerabilità, buona attività microbica nei confronti dei Gram-negativi, compreso *Pseudomonas Aeruginosa*. La levofloxacina, inoltre, è attiva contro i Gram-positivi e patogeni atipici, come *C. trachomatis* e i micoplasmi. La durata del trattamento non deve essere inferiore a 2 settimane e continuata solo in caso di positività colturali a un riesame del quadro clinico o se c'è stato un sensibile miglioramento clinico dopo la terapia.

Nelle forme croniche abatteriche, l'uso di antibiotici ha il suo razionale nell'ipotesi patogenetica infettiva, sebbene non suffragata dai normali metodi colturali, anche perché sembrano associati a un miglioramento del quadro clinico. I farmaci di scelta sono sempre i chinoloni, anche se si può tentare con tetraciline o eritromicina se si sospetta un patogeno intracellulare.

Associazione di antibiotici e α -litici

Studi urodinamici hanno dimostrato un'aumentata pressione di chiusura uretrale in pazienti con prostatite cronica, per cui si è postulato un più alto tasso di risposta all'associazione degli alfa-litici-

ci con gli antibiotici rispetto ai soli antibiotici nel trattamento delle forme croniche batteriche e abatteriche. Questo atteggiamento terapeutico, seguito da molti urologi, non ha trovato conferma nei più recenti studi, per quanto questi comprendessero pazienti sottoposti già a differenti regimi terapeutici.

Chirurgia

Nelle prostatiti acute alcuni pazienti necessitano del drenaggio delle vie urinarie, preferibilmente con un catetere sovrapubico. In soggetti affetti da sintomatologia severa un effetto positivo è garantito da interventi endoscopici sulla prostata, quali TURP (*transurethral resection of the prostate*) o TUNA (*transurethral needle ablation*). In casi limite è stata eseguita anche la prostatectomia radicale per il dolore cronico prostatico, ma i risultati di questo approccio terapeutico restano discutibili. In generale, nei pazienti affetti da prostatite la chirurgia dovrebbe essere evitata, a esclusione del drenaggio degli ascessi prostatici.

INFEZIONI DA CATETERISMO VESCICALE

Circa il 40% delle infezioni nosocomiali (5% dei pazienti ospedalizzati) è dovuta a IVU. Il **cateterismo uretrale**, una delle manovre più frequenti in ambiente ospedaliero, effettuato in circa il 10% dei pazienti ospedalizzati, è una delle cause più comuni. Il rischio d'infezione da catetere dipende dall'età, dal sesso e dalla presenza di fattori predisponenti. Possono essere distinte **diverse popolazioni di soggetti portatori di catetere**:

1. pazienti cateterizzati per pochi giorni durante la fase acuta di una malattia o di un intervento chirurgico;
2. pazienti con ostruzione cervico-uretrale, che necessitano di un catetere prima dell'intervento di disostruzione;
3. pazienti con malattie gravi che richiedono un drenaggio con catetere per molte settimane per il controllo della diuresi;
4. pazienti con traumi midollari e vescica neurologica;
5. pazienti anziani, cateterizzati per incontinenza, confusione mentale o debilitazione.

In questi ultimi due gruppi è richiesto un drenaggio vescicale permanente.

Nel **primo gruppo di pazienti**, in genere già sotto trattamento antibiotico, l'introduzione di un catetere, da mantenere a permanenza solo per pochi giorni, deve essere praticata seguendo rigidamente le regole dell'asepsi per prevenire il trasporto di germi in vescica.

In **tutti gli altri gruppi di pazienti**, anche con la migliore tecnica di asepsi e di drenaggio chiuso, si osserverà la colonizzazione batterica della vescica in 4-5 giorni. La colonizzazione della vescica avviene per migrazione dei batteri dall'area del meato uretrale. In questi casi è inutile effettuare un trattamento antibiotico, perché esso non eliminerebbe la colonizzazione batterica ma isolerebbe ceppi multiresistenti. Solo in caso di comparsa di febbre e leucocitosi si deve iniziare una terapia antibiotica e, possibilmente, rimuovere il catetere.

L'irrigazione della vescica con sostanze antisettiche o l'uso di pomate battericide sul meato uretrale, pur essendo consigliabili, non riducono la frequenza delle infezioni. È sempre da evitare la chiusura temporanea del catetere, che può favorire l'insorgenza di complicanze settiche.

Nei **pazienti del quarto gruppo** è preferibile sostituire il cateterismo a permanenza con il cateterismo intermittente. Si usano cateteri di piccolo calibro, puliti ma non sterili, facilmente trasportabili anche sul luogo di lavoro e da usare con le mani lavate con sapone. Tale metodo si basa sul principio che gli eventuali germi introdotti in vescica vengono rimossi dallo svuotamento vescicale e dai meccanismi di difesa della parete vescicale; esso non richiede personale specializzato, ma può essere eseguito dallo stesso paziente, opportunamente istruito.

Nei **pazienti del quinto gruppo** è consigliabile usare sistemi di drenaggio esterni, tipo condom, che riducono notevolmente l'incidenza delle IVU. L'uso di questo sistema dovrebbe essere limitato a quei pazienti che svuotano la vescica senza difficoltà. Infatti, la ritenzione di urine facilita l'in-

sorgenza di infezioni per la migrazione di germi, che si sviluppano nell'area contaminata intorno al condom, all'interno della vescica, dove il ristagno di urine costituisce un buon mezzo di coltura per la crescita batterica.

INFEZIONI DA CANDIDA E TORULOPSIS

Queste infezioni si riscontrano più frequentemente in pazienti con catetere a permanenza, in soggetti diabetici e immunocompromessi. Ciascuna di queste categorie di pazienti va trattata in maniera differente, per la diversa suscettibilità alle complicanze e la diversa capacità di difesa del sistema immunitario. Infatti, i *pazienti immunocompromessi* sono molto sensibili all'insorgenza di infezioni da funghi e in presenza di *fungus ball* nelle vie urinarie l'IVU può avere un decorso fulminante. In tutti i casi in cui si sospetti un'infezione fungina sistemica, si deve avviare un trattamento per via parenterale con amfotericina B (0,1-0,5 mg/kg in 500 ml di soluzione glucosata al 5% eparinata) associata o meno a fluorocitosina.

L'antimicotico fluconazolo (100 mg/die per os o ev) può essere usato al posto della fluorocitosina in corso di infezioni da *Candida albicans*. Nei *pazienti diabetici* o nei *pazienti con cistite sintomatica da Candida* si consiglia un trattamento locale con irrigazione giornaliera di amfotericina B diluita (50 mg di amfotericina in 1 litro di acqua distillata) o la rimozione del catetere e la somministrazione orale di fluorocitosina 100 mg/kg al giorno (frazionata in quattro dosi dopo i pasti) o di fluconazolo (50-100 mg/die).

Nei *pazienti non diabetici con catetere a permanenza* le infezioni fungine localizzate nella vescica, se asintomatiche, non necessitano di alcun trattamento; l'instillazione vescicale di amfotericina B è riservata ai casi di cistite sintomatica.

INFEZIONI URINARIE NELL'INFANZIA

La sintomatologia è estremamente aspecifica, essendo i *sintomi gastrointestinali* e il *ritardo di crescita* i sintomi più frequenti. Una volta avuto il sospetto di IVU, è necessario eseguire un'urinocoltura.

La raccolta dell'urina con il sacchetto ha valore solo se l'urinocoltura è negativa. In caso di positività si dovrà procedere all'aspirazione sovrapubica dell'urina: nelle bambine può essere consigliabile anche la raccolta sterile di urina mediante cateterismo uretrale. Qualsiasi carica batterica ottenuta mediante aspirazione sovrapubica, anche se costituita da poche colonie, è indicativa di infezione.

Accertata la diagnosi di IVU, si deve *verificare la presenza di anomalie delle vie urinarie*, tenuto conto della loro alta incidenza. Le prime indagini da eseguire sono un'ecografia renale e un'urografia endovenosa, che deve essere praticata dopo avere valutato la funzione renale e curato l'infezione. Per diagnosticare la patologia delle basse vie urinarie o il reflusso vescico-ureterale è necessario eseguire una cistografia minzionale dopo che si è risolta l'infezione. Altri esami d'ausilio nella diagnostica delle IVU infantili sono la scintigrafia renale con DMSA, che è un ottimo mezzo diagnostico per valutare i danni più precoci al parenchima renale, la scintigrafia renale con DTPA e furosemide per evidenziare un'ostruzione urinaria e, recentemente, l'angioscintigrafia renale sequenziale con MAG3.

Se non è presente *alcuna anomalia morfofunzionale* si seguono i pazienti con urinocolture ripetute ogni 3 mesi per almeno un anno. Circa l'80% delle infezioni è causato da *E. coli*, sensibile nel 98% dei casi al trimetoprim-sulfametossazolo. Questo farmaco è anche molto attivo nei confronti della *Klebsiella*, del *Proteus* e occasionalmente dello *Pseudomonas*. Anche la nitrofurantoina ha un'efficacia simile al trimetoprim-sulfametossazolo, avendo il notevole vantaggio di non causare la comparsa di ceppi resistenti. L'ampicillina è molto meno efficace a causa della rapida selezione di numerosi ceppi resistenti, ma ha il vantaggio di poter essere somministrata ai pazienti con insufficienza renale. La penicillina G è, invece, l'antibiotico di scelta nel periodo neonatale. Il dosaggio del trimetoprim-sulfametossazolo è di 25-30 mg/kg di peso corporeo ogni 12 ore. Il dosaggio della nitrofurantoina è di 1-2 mg/kg di peso corporeo 4 volte al giorno. Le infezioni non

complicate possono essere trattate con cicli da 3 a 10 giorni, a seconda della gravità. In caso di pielonefrite acuta la terapia deve essere effettuata per via parenterale per almeno 10 giorni, associata alla somministrazione di liquidi.

Tra le IVU complicate dell'infanzia, il **reflusso vescico-ureterale** è la patologia di più frequente riscontro. Se il reflusso vescico-ureterale è di basso grado (I e II della classificazione internazionale) si procede a una terapia antibiotica profilattica, poiché l'85% di questi reflussi scompare durante la crescita e un reflusso sterile non danneggia lo sviluppo del parenchima renale. Reflussi di alto grado (III, IV e V) regrediscono solo nel 40% dei casi. È controverso se i reflussi di III e IV grado debbano essere trattati con terapia medica o immediatamente con terapia chirurgica. La presenza di alterazioni dello svuotamento vescicale, messa in evidenza con le prove urodinamiche, può consigliare un trattamento farmacologico con antibatterici, miolitici vescicali e α -bloccanti per ridurre la dissinergia vescico-uretrale. Durante la terapia profilattica il bambino deve essere seguito con urinocolture ravvicinate, una cistografia annuale e un'urografia ogni 2 anni. La comparsa di nuove cicatrici nel parenchima renale, il fallimento della terapia medica per la comparsa di nuove infezioni durante la terapia profilattica o la scarsa compliance della famiglia sono tutte indicazioni all'intervento chirurgico. La terapia profilattica del reflusso vescico-ureterale può essere attuata con basse dosi di trimetoprim-sulfametossazolo (240 mg/die). Anche la terapia delle IVU causate da altre anomalie delle vie urinarie si basa sulla correzione della patologia di base, riservando la terapia antibiotica solo alla profilassi/soppressione dell'IVU.

Profilassi

Oltre a una terapia antibiotica mirata, i trattamenti delle infezioni delle vie urinarie richiedono particolari attenzioni dietetiche e nelle abitudini di vita. Anche se le infezioni urinarie non dipendono esclusivamente da abitudini scorrette, è anche vero che alcuni accorgimenti aiutano a prevenire il disturbo e senza dubbio ad alleviare i fastidiosi sintomi.

Prima di tutto un buon apporto di liquidi e una minzione frequente (ogni due ore) diminuisce la quantità di tossine presenti nell'urina e lava l'apparato urinario. Inoltre, alle pazienti affette da cistiti ricorrenti, si sconsigliano bevande frizzanti, crostacei, cibi piccanti, spezie di varia natura. Per contro, si consigliano lo yogurt (ricco di fermenti lattici), alleato importante in cistiti da *E. coli* e **succo di ribes** e **mirtilli** che, prima della comparsa degli antibiotici, venivano utilizzati nella cura delle infezioni delle vie urinarie.

I mirtilli, così come il ribes, sono costituiti per la maggior parte da acqua, ma contengono anche diversi composti organici (per es., catechine, flavonoidi, antocianine). Il meccanismo con cui contribuirebbero alla **prevenzione** o al **trattamento** delle infezioni delle vie urinarie non è noto con esattezza. Sembra che agiscano principalmente impedendo che i batteri patogeni (come l'*E. coli*) aderiscano alla mucosa delle vie urinarie rendendoli privi di fimbrie, evitando in questo modo lo sviluppo dell'infezione.

Altri meccanismi ipotizzati ma meno plausibili, includono la capacità del mirtillo/ribes di acidificare le urine e l'effetto antisettico di alcuni suoi componenti. Gli studi effettuati, pur con alcuni limiti, sembrano indicare che i prodotti a base di mirtillo/ribes rosso, assunti a lungo (6-12 mesi), possano essere utili nel **prevenire** le recidive delle infezioni delle vie urinarie nelle donne a rischio e non è noto tuttavia quale sia la posologia giornaliera ottimale. Non ci sono invece prove a sostegno della sua efficacia **preventiva** negli altri gruppi di pazienti più soggetti alle infezioni delle vie urinarie, come bambini, anziani e persone con problemi neurologici. Infine non sono disponibili dati provenienti da studi condotti in modo corretto e pubblicati che abbiano valutato l'efficacia del mirtillo/ribes rosso nel **trattamento** delle infezioni delle vie urinarie o che li abbiano confrontati con terapie tradizionali, per esempio quelle antibiotiche.

Negli ultimi anni, trova impiego, nella profilassi delle infezioni delle vie urinarie di origine ginecologica, il Gynatren, un vaccino di *Lactobacillus acidophilus*, sviluppato per il trattamento delle infezioni ginecologiche, quali tricomoniasi e candidiasi.

INFEZIONI SPECIFICHE

Tubercolosi urogenitale

EPIDEMIOLOGIA

La tubercolosi è una malattia diffusa in tutto il mondo, con un'incidenza pari a 10 milioni di casi/anno nel mondo (secondo l'OMS), dei quali il 15% circa presenta manifestazioni extrapolmonari. La malattia si presenta con maggiore prevalenza nei paesi in via di sviluppo; oggi è di grande attualità anche in Italia per l'alta frequenza della malattia tubercolare nei soggetti immigrati, provenienti da paesi in via di sviluppo.

Eziologia

Il microrganismo responsabile di questa infezione è il *Mycobacterium tuberculosis*, che raggiunge un organo dell'apparato urogenitale, di solito il rene o la prostata, per via ematogena a partire da focolai d'infezione presenti in altra sede, più frequentemente polmonare. Gli altri organi dell'apparato urogenitale possono essere coinvolti per contiguità o per disseminazione attraverso le vie urinarie e genitali.

Anatomia patologica

I danni al parenchima renale o ad altri organi del tratto genitourinario derivano in parte dall'azione patogena del bacillo tubercolare e in parte dalla risposta inadeguata dell'organismo. I bacilli tubercolari portano alla formazione di **tubercoli** e di **cavità ripiene di tessuto necrotico** che si possono localizzare a livello renale, lungo il decorso delle vie urinarie e negli organi genitali. L'organismo reagisce nel tentativo di arginare l'infezione, con fenomeni di **fibrosi** e **calcificazione**.

L'infezione comincia di solito nella **corticale del rene** in seguito alla disseminazione ematogena di bacilli tubercolari da un focolaio che, in genere, è polmonare. All'inizio si formano tubercoli microscopici nei glomeruli di entrambi i reni. Nella maggior parte dei casi questi tubercoli guariscono spontaneamente. Tuttavia, in alcuni pazienti i bacilli tubercolari sfuggono al controllo immunologico dell'organismo, per cui i tubercoli si ingrandiscono e si fondono con quelli contigui, formando cavità ripiene di materiale caseoso. Ingrandendosi, queste cavità distruggono il parenchima circostante e possono raggiungere i calici, coinvolgendo così la via escretrice e disseminando i bacilli tubercolari per via discendente. La fibrosi che si sviluppa intorno alle aree infette accentua la distruzione del parenchima e può determinare la stenosi serrata dei calici e del giunto pielo-ureterale. La progressione della malattia può determinare una completa distruzione del parenchima renale (*autonefrectomia*).

L'interessamento delle vie urinarie inferiori deriva dalla riattivazione dei tubercoli renali con disseminazione anterograda dei bacilli tubercolari verso l'uretere, la vescica e gli organi genitali (prostata, vescichette seminali, vasi deferenti, epididimi e testicoli).

La **lesione ureterale** precoce più tipica è la stenosi cicatriziale nella porzione distale. Con il progredire della malattia, l'uretere diviene progressivamente infiltrato, ispessito e rigido. L'idroureteronefrosi, che si sviluppa a causa della stenosi cicatriziale, aggrava l'evoluzione delle lesioni renali.

In **vescica** inizialmente si formano aree sparse d'infiammazione con edema e ulcerazioni a partenza dal meato ureterale dell'unità renale coinvolta. Queste aree si uniscono tra loro dando un quadro d'infiammazione generalizzata. Se l'infezione non viene trattata adeguatamente, la compliance della vescica si riduce, a causa dei fenomeni di grave fibrosi, e le giunzioni uretero-vescicali, perdono la loro elasticità e diventano refluenti.

Dalla vescica i bacilli tubercolari possono invadere la prostata, i dotti deferenti e le vescichette seminali. Più raramente l'infezione tubercolare degli organi genitali ha origine per disseminazione ematogena.

Nel **parenchima prostatico** si formano lesioni caseose che possono andare incontro alla formazione di cavità (caverne tubercolari). Al termine dell'infezione la prostata risulta fibrosa con aree di calcificazione grossolana.

Il **dotto deferente** si ispessisce irregolarmente assumendo una consistenza a corona di rosario. L'**epididimo** può essere la sede di ascessi multipli che possono fistolizzarsi sulla cute.

Infine il **testicolo**, di solito resistente al passaggio dei germi per la presenza della tunica albuginea, una volta invaso dai bacilli tubercolari va incontro rapidamente a distruzione.

Sintomatologia

Non si osserva una sintomatologia caratteristica. Anche in una fase avanzata della tubercolosi renale il paziente può essere del tutto asintomatico. Occasionalmente può lamentare una vaga **dolenza al fianco**. Qualche volta, per il passaggio di coaguli, materiale caseoso o calcoli, si possono avere coliche renali. I sintomi più comuni sono quelli derivanti dal coinvolgimento della vescica: **disuria, pollachiuria, nicturia e dolore sovrapubico**.

Sintomi generali sono il **senso di malessere**, la **faticabilità** e la **febbre persistente accompagnata da sudorazioni notturne**.

A livello genitale la tubercolosi è asintomatica o si può manifestare con un rigonfiamento indolente o poco dolente dell'epididimo o con sintomi di prostatismo.

A causa di questa scarsa sintomatologia e dell'evoluzione subdola della malattia, è importante **sospettare la possibilità di un'infezione tubercolare** in presenza di:

- cistiti resistenti alla terapia antibiotica o rapidamente recidivanti;
- ematuria microscopica o macroscopica in assenza di lesioni neoplastiche;
- una fistola cronica dello scroto;
- un epididimo ingrossato e indurito con un dotto deferente a corona di rosario;
- la presenza nell'anamnesi di una pregressa infezione tubercolare o di malattia tubercolare nei familiari.

La tubercolosi renale si può complicare con un ascesso perinefrico, caratterizzato dalla comparsa di una dolenzia più spiccata al fianco e da segni di compromissione generale più gravi.

L'infezione dell'**uretere** può complicarsi con la formazione di una stenosi serrata di un suo tratto (in genere quello iuxtavescicale) che, se non trattata tempestivamente, può provocare un rapido deterioramento della funzione renale.

Nella **vescica**, la distruzione della componente muscolare, sostituita da tessuto fibroso, provoca la perdita di elasticità dell'organo.

Infine, la **tubercolosi urogenitale**, per la distruzione del parenchima prostatico o testicolare o per la stenosi di un segmento delle vie genitali, è frequentemente causa di sterilità.

Diagnosi

L'esame obiettivo è in genere negativo nella tubercolosi renale, ureterale o vescicale. Quando vi è un coinvolgimento dell'apparato genitale si può mettere in evidenza un ispessimento nodulare dell'epididimo o del dotto deferente a corona di rosario.

La prostata può presentare una consistenza aumentata e una superficie irregolare per la presenza di aree di nodularità e di calcificazione.

L'esame dell'urina fa sorgere il sospetto di una tubercolosi quando si mette in evidenza una **piuria persistente**, in assenza di microrganismi, con un **pH urinario acido**. La ricerca del *M. tuberculosis* si effettua mediante:

- esame batterioscopico diretto del sedimento urinario (metodo di Ziehl-Neelsen);
- ricerca di *M. tuberculosis* e *M. non tubercolari* su 3 campioni consecutivi di urine del primo mattino mediante tecniche di PCR;
- colture con tecniche di fluorescenza, metodiche radiometriche o PCR.

Il sospetto d'infezione tubercolare deve comunque essere sempre confermato da un **esame colturale su terreno di Petragiani**.

È da tenere presente che nel 20% dei casi circa si sviluppa una sovrainfezione da germi comuni, in particolare da *E. coli*.

Una **radiografia del torace** e i **test cutanei** (Tine-test e/o intradermo reazione alla tubercolina) possono essere d'ausilio nei soggetti con sospetto di tubercolosi. Tuttavia la presenza di test cutanei falsamente negativi, nei soggetti anergici, non deve far sospendere l'iter diagnostico in presenza di un sospetto di tubercolosi.

Una **radiografia diretta dell'addome** può mettere in evidenza calcificazioni multiple del parenchima renale. L'**urografia** mostra le lesioni più tipiche dell'infezione tubercolare: calici dal profilo irregolare, obliterazione di uno o più calici, idronefrosi dovuta alla stenosi cicatriziale dell'uretere, cavità ascessuali che si connettono con il bacinetto, stenosi ureterali singole o multiple e, infine, l'esclusione funzionale di un rene nelle fasi più avanzate della malattia. L'**indagine TAC**, le **indagini scintigrafiche** e la **cistoscopia** possono completare l'iter diagnostico.

Terapia

La tubercolosi è una malattia infettiva sistemica, anche qualora venga dimostrata solo a livello urogenitale. La terapia è sostanzialmente medica, mentre la chirurgia è utilizzata per la cura di alcune complicanze.

La terapia per la tubercolosi urogenitale utilizza alcuni antibiotici in combinazione tra loro: isoniazide alla dose di 300 mg/die per os; etambutolo alla dose di 25 mg/kg/die per due mesi, quindi di 15 mg/kg per os; rifampicina alla dose di 600 mg/die per os; pirazinamide alla dose di 1,5-2 g/die per os; streptomina alla dose di 1 g/die intramuscolo. La terapia di prima linea comprende la rifampicina, l'etambutolo e l'isoniazide. In caso di resistenza è possibile sostituire uno di questi farmaci o aggiungere un quarto antibiotico. Mentre in passato la terapia della tubercolosi durava 2 anni, oggi si preferisce utilizzare un ciclo della durata massima di 6 mesi. È opportuno il controllo del campo visivo e della soglia uditiva, prima e durante il trattamento.

Tuttavia, **in presenza di un'infezione persistente** nonostante la terapia medica, così come in caso di lesioni renali molto gravi, è preferibile, dopo almeno due mesi di terapia, rimuovere chirurgicamente il rene affetto. Anche la stenosi dell'uretere necessita di un controllo periodico per evitare che il rene vada incontro a ostruzione completa. In questi casi è indicato procedere a un intervento di dilatazione o plastica ureterale.

La **tubercolosi vescicale** in genere guarisce una volta che il focolaio renale viene sterilizzato con la terapia medica. In caso di contrattura permanente della vescica a causa della fibrosi estesa a cui può andare incontro, è preferibile eseguire una plastica d'ampliamento utilizzando un segmento isolato di ileo, colon o, più raramente, stomaco. Se la terapia medica non risolve l'**infezione tubercolare dell'epididimo**, in presenza di fistole cutanee croniche si preferisce asportare chirurgicamente l'epididimo.

INFEZIONI A TRASMISSIONE SESSUALE

Uretrite gonococcica

Il germe responsabile di quest'infezione dell'uretra è la *Neisseria gonorrhoeae*, un diplococco Gram-negativo che viene caratteristicamente localizzato all'interno dei polimorfonucleati neutrofili. L'uretra è la sede più comune d'infezione; seguono in ordine di frequenza la faringe e il retto.

Dopo circa una settimana dal contagio compaiono **bruciore minzionale** e **secrezione uretrale**, di solito di **colorito giallastro**. Circa il 50% dei partner dei soggetti con uretrite gonococcica ha un'infezione gonococcica asintomatica. Se non trattata adeguatamente, l'infezione si può propagare in senso retrogrado interessando la prostata e l'epididimo. Ascessi uretrali, stenosi uretrali e infertilità sono le complicanze locali più frequenti. In alcuni casi si possono sviluppare un'infezione generalizzata con setticemia e localizzazioni secondarie in altre regioni dell'organismo.

La **diagnosi** si esegue sul materiale prelevato da un tampone uretrale e colorato con il metodo di Gram. La presenza di diplococchi Gram-negativi all'interno dei neutrofili permette di diagnosticare un'uretrite gonococcica. L'esame colturale può confermare il reperto microscopico.

La **terapia** consiste nella somministrazione di una fiala di 250 mg di ceftriaxone per via intramuscolare, seguita dalla somministrazione orale di doxiciclina 100 mg due volte al giorno per 7-10 giorni. È opportuno consigliare al paziente la sospensione dei rapporti sessuali durante la terapia e far controllare ed eventualmente trattare il suo partner.

Uretrite non gonococcica

L'uretrite non gonococcica è l'infezione a trasmissione sessuale delle vie urinarie più frequente.

Gli agenti eziologici sono numerosi, ma i germi più frequentemente chiamati in causa sono la *Chlamydia trachomatis*, un parassita intracellulare obbligato, e l'*Ureaplasma urealyticum*. Nel 30% dei casi, tuttavia, non è possibile isolare un agente patogeno.

Le uretriti non gonococciche hanno un periodo d'incubazione di 7-21 giorni. La sintomatologia è caratterizzata da *disuria* e da una *secrezione uretrale di colore variabile dal bianco al chiaro*, in genere non abbondante. In alcuni casi l'uretrite può essere asintomatica. Se non adeguatamente trattata, l'uretrite si può complicare con un'epididimite acuta o una prostatite.

La *diagnosi* si ottiene mediante l'esame microscopico del tampone uretrale. La presenza di 4 o più granulociti per campo microscopico ad alto ingrandimento (400 ×) è un indice valido d'infezione uretrale. L'esame colturale della secrezione uretrale e/o il dosaggio degli anticorpi anticlamidia confermano la diagnosi.

La *terapia* consiste nella somministrazione di tetracicline o eritromicina per 7-10 giorni o di azitromicina per 3 giorni, trattando contemporaneamente il partner.

Linfogranuloma venereo

L'agente eziologico del linfogranuloma venereo è la *Chlamydia trachomatis*, immunotipi L1 e L2.

Il periodo d'incubazione è di 5-21 giorni, dopo i quali *la malattia si manifesta con una pustola, una papula o un'ulcera nella sede del contagio*. La lesione genitale può essere così poco appariscente da risultare non valutabile. Invece, a livello inguinale si sviluppa un imponente processo infiammatorio che provoca un ingrossamento dei linfonodi che diventano dolenti, confluiscono tra loro e formano masse che possono ulcerarsi sulla cute. In questo stadio compaiono *febbre con brividi, cefalea, artralgie diffuse, nausea e vomito*.

L'infiammazione cronica può provocare l'ostruzione dei linfatici e produrre *elefantiasi*. La stenosi del retto è un'altra complicanza comune.

L'esame più specifico per la *diagnosi* di linfogranuloma venereo è la *coltura della Chlamydia* su un aspirato linfonodale. I test sierologici, meno specifici della coltura diretta del microrganismo, sono il test di fissazione del complemento e quello dell'immunofluorescenza per il dosaggio degli anticorpi anticlamidia. La *terapia* consiste nella somministrazione di tetracicline o eritromicina per 3 settimane.

Herpes genitalis

L'agente eziologico è l'herpes simplex, un virus con DNA a doppia elica. L'80% delle infezioni genitali è dovuto al tipo II (*herpes genitalis*), mentre il restante 20% al tipo I (*herpes labialis*).

Il primo episodio è in genere il più grave, specialmente nei soggetti che non sono stati esposti all'*herpes labialis*. Tuttavia, il 50-70% delle infezioni da herpes è asintomatico. Nel restante numero di casi, dopo un periodo d'incubazione di 2-10 giorni si forma un *gruppo di vescicole su una base eritematosa, dolenti alla palpazione*. Si associa una lieve *linfadenopatia inguinale* caratterizzata da linfonodi dolenti, non fissi e aumentati di consistenza. Nel 40% dei casi si sviluppano sintomi disurici.

La *diagnosi* si ottiene attraverso la coltura e l'isolamento del virus o con metodiche indirette attraverso il dosaggio degli anticorpi sierici.

La *terapia* consiste nella somministrazione di aciclovir, un analogo della guanina che, una volta fosforilato dall'enzima virale timidina-chinasi, inibisce la DNA-polimerasi virale.

La somministrazione orale (200 mg 5 volte al giorno per una settimana) e quella endovenosa risultano più efficaci della somministrazione topica. Anche la somministrazione profilattica dell'aciclovir riduce la comparsa di recidive nel 75% dei pazienti con recidive frequenti.

Sifilide primaria

L'agente eziologico della sifilide è il *Treponema pallidum*, che penetra nell'organismo attraverso una soluzione di continuo della cute o delle mucose.

Dopo 2-4 settimane dal contagio, nella sede dell'inoculo si sviluppa inizialmente una ***papula non dolente, eritematosa, che si trasforma in un nodulo duro indolente che va incontro a ulcerazione***. Si associa una ***linfadenopatia*** non dolente delle stazioni linfatiche inguinali.

La ***diagnosi*** si ottiene con la ricerca, per mezzo del microscopio a contrasto di fase, delle spirochete su materiale prelevato dalla base dell'ulcera. Alternativamente, si possono dosare gli anticorpi antitreponema con il microscopio a fluorescenza (FTA-ABS).

La ***terapia*** della sifilide primaria, secondaria o latente precoce consiste in un'unica somministrazione, per via intramuscolare, di 2,4 milioni di unità di benzatin-penicillina. Lo stesso tipo di terapia si utilizza nella profilassi dei soggetti esposti al contagio che non hanno sviluppato la malattia.

Condilomi acuminati

È una malattia sessualmente trasmessa molto comune. L'agente eziologico è il ***papillomavirus***. I condilomi esterni sono di solito causati dai tipi 6 e 11. I tipi 16, 18 e 31 sono ritenuti responsabili dello sviluppo della displasia e del carcinoma del collo dell'utero.

Non tutte le lesioni sono clinicamente evidenti. Bagnando il pene con una soluzione di acido acetico al 5% si possono mettere in evidenza lesioni macroscopicamente non evidenti, che appaiono come aree di colorito biancastro. In alcuni pazienti con condilomi situati vicino al meato uretrale esterno si possono evidenziare lesioni all'interno del lume uretrale.

La ***terapia*** dei condilomi acuminati può essere chirurgica, utilizzando la criochirurgia o il laser, o medica con l'applicazione topica di una crema a base di podofilina al 25% (non in commercio in Italia) e podofilotossina allo 0,5% (2 volte/die per 3 giorni alla settimana per 2-4 settimane, da applicare sul condiloma e rimuovere dopo 4 ore). Tuttavia, nessuna di queste terapie riesce a eradicare completamente l'infezione. Buoni risultati sono stati ottenuti con l'interferone α -2b (2×10^6 U/die per via intramuscolare per 10 giorni).

INFEZIONI DELL'APPARATO UROGENITALE

Definizione

Invasione dell'urotelio da parte di microrganismi con conseguente risposta infiammatoria.

Aspecifiche

Batteriuria asintomatica, sindrome uretrale acuta, cistite acuta, cistite acuta ricorrente, pielonefrite acuta, infezioni delle vie urinarie (IVU) complicate, IVU nell'uomo, IVU da cateterismo vescicale, infezioni da *Candida* e *Torulopsis*, IVU nell'infanzia.

Specifiche

Tubercolosi urogenitale.

A trasmissione sessuale

Uretrite gonococcica, uretrite non gonococcica, linfogranuloma venereo, *herpes genitalis*, sifilide primaria.

Condizioni predisponenti

- *Generali*. Malattie dismetaboliche, deficit immunologici congeniti e acquisiti, malattie debilitanti, terapie immunosoppressive e corticosteroidee.
- *Locali*. Alterazioni anatomiche o funzionali, congenite o acquisite, della via escrettrice (reflussi, malformazioni, vescica neurologica, diverticoli, cistocele ecc.), uropatia ostruttiva (calcolosi, neoplasie urogenitali, ipertrofia prostatica ecc.), infiammazioni genitali (vaginiti, prostatiti), nefropatie (tubulari, vascolari, glomerulari, da farmaci).

(segue)

(continua)

Agenti eziologici

Escherichia coli, protei, *Klebsiella pneumoniae*, enterococchi, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, stafilococchi, *Candida albicans*, *Torulopsis glabrata*, micoplasmi, adenovirus, *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, herpes simplex, *Treponema pallidum*, papillomavirus.

Clinica

Assenza di sintomi o disuria, stranguria, pollachiuria, tenesmo, nicturia, macroematuria, malessere generale, febbre, cefalea, a volte nausea e vomito, dolore intenso a livello della loggia renale, dolore pelvico o scrotale.

Terapia

Penicilline, cefalosporine, chinolonici, antimicotici, isoniazide, etambutolo, rifampicina, tetracicline, macrolidi, aciclovir.

CALCOLOSI RENALE E URINARIA

L. Gesualdo, B. Infante, P. Ditunno, P. Martino

DEFINIZIONE

Per *calcolosi renale* o *nefrolitiasi* si intende la presenza nelle cavità calicopieliche di formazioni cristalline denominate calcoli, derivanti dalla precipitazione e dall'aggregazione di soluti presenti nelle urine in quantità normale o patologica.

Con il termine *calcolosi urinaria* o *urolitiasi* si intende, invece, lo stesso fenomeno riferito a un segmento qualsiasi delle vie urinarie (calici, pelvi, uretere, vescica, uretra).

Questi due termini vanno, quindi, tenuti nettamente distinti dalla nefrocalcinosi, che definisce la deposizione di sali di calcio nel parenchima renale (regione midollare o giunzione cortico-midollare).

EPIDEMIOLOGIA

La calcolosi è una malattia che, descritta e curata fin dal IV secolo a.C., ha afflitto e continua a colpire milioni di soggetti in ogni parte del mondo. Durante il corso degli anni sono state osservate differenze di sede e di frequenza. La calcolosi urinaria più frequentemente osservata fino al secolo scorso è stata quella "vescicale" che, sebbene oggi si riscontri ancora nei paesi in via di sviluppo, sembra essersi ridotta nei paesi industrializzati, dove, invece, è notevolmente aumentata negli ultimi anni l'incidenza della calcolosi renale.

Le cause di questa variazione di sede sono probabilmente da ricondurre alle *abitudini alimentari* (un maggiore apporto di proteine animali comporta un aumento dell'acidità urinaria con maggiore escrezione urinaria di calcio, fosfati e acido urico, che sono potenziali fattori litogeni) e alle *abitudini di vita* (ridotta attività fisica) del mondo industrializzato. L'apporto proteico, quasi sempre insufficiente e prevalentemente di origine vegetale, e le condizioni igieniche meno favorevoli spiegano invece l'aumentata frequenza di calcolosi vescicale nei paesi poveri (una dieta vegetariana determina minore acidità urinaria, maggiore concentrazione di ossalato e minore attività inibitoria legata al pirofosfato).

Accanto a queste differenze di sede anatomica, basate soprattutto sul grado di sviluppo socioeconomico, ve ne sono anche altre di distribuzione geografica. Le regioni a clima più caldo, come i paesi del bacino del Mediterraneo, appaiono più colpite di quelle a clima rigido (paesi del Nord Europa). Ciò troverebbe spiegazione sia nell'esposizione più prolungata ai raggi solari nel corso dell'anno (aumento della vitamina D disponibile, che accentuerebbe o manterrebbe elevata l'ipercalciuria nei soggetti predisposti), sia nello stress idroelettrolitico renale (aumentata attività dei meccanismi di concentrazione delle urine per preservare il contenuto idrico corporeo).

L'ipotesi che la durezza dell'acqua potabile potesse essere un fattore litogeno è oggi superata dall'evidenza che le acque più dure, contenendo abbondanti quantità di ioni calcio e magnesio, esercitano un ruolo protettivo sulla formazione dei calcoli renali (in particolar modo nella calcolosi da ossalato di calcio). Questo ruolo sarebbe correlato all'instaurarsi di un legame, a livello intestinale, tra ioni calcio dell'acqua e ossalato introdotto con la dieta, con conseguente riduzione del suo assorbimento.

Sebbene non sia facile quantificare il fenomeno "calcolosi" (buona parte dei casi, secondo alcuni Autori tra il 60 e l'85%, sfugge alle rilevazioni statistiche), si calcola che ogni anno in Italia si verifichino 3000 nuovi casi di calcolosi renale per milione di abitanti. Le regioni con più alta incidenza di calcolosi urinaria sono la Puglia, le Marche, l'Abruzzo e il Lazio. È più frequente nel sesso maschile con un rapporto maschi:femmine di 4:3. La prevalenza della nefrolitiasi, che mostra una correlazione diretta con lo stato di benessere, oscilla tra il 4 e il 10% nella popolazione generale adulta. Tuttavia l'affezione litiasica è riscontrabile anche in età pediatrica. Va inoltre tenuto presente che circa il 50% dei pazienti può avere una recidiva nei 10 anni successivi al primo episodio.

I costituenti fondamentali dei calcoli renali sono i sali di calcio (ossalato e fosfato), l'acido urico, la cistina e la struvite (triplofosfato di calcio-ammonio-magnesio). Nelle tabelle 18.1 e 18.2 sono riportate la composizione, le caratteristiche chimico-fisiche e la frequenza dei principali tipi di litiasi renale.

FISIOPATOLOGIA

La formazione di un calcolo è la risultante di una serie di complessi fenomeni fisico-chimici, non del tutto definitivamente chiariti, che determinano il passaggio di alcuni composti dell'urina da

Tabella 18.1 Caratteri chimico-fisici dei calcoli

Tipo di calcolo	pH ottimale	Opacità ai Rx*	Durezza**	Morfologia	Cristalli	Colore
Ossalato di calcio monoidrato	Indifferente	10,8	2,5-3	A seme di canapa o moriformi	A busta da lettera, dodecaedrici, a pagnotta, a manubrio	Rosso-bruno o bruno-nerastro
Ossalato di calcio diidrato	Indifferente	10,1	4	Aggregati aghiformi	A busta da lettera, dodecaedrici, a pagnotta, a manubrio	Bianco-giallastro
Fosfato basico di calcio	7-7,4	22	5	Sferoidi	Amorfi	Biancastro o giallo-bruno
Triplofosfato di calcio-ammonio-magnesio	>7,8	4,1	2	Sferoidi	Poliedrici	Bianco-bruno
Acido urico	4,5-5,5	1,38 (radio-trasparente)	2,5	Tondeggianti e lisci	A foglie d'ulivo, a lancette, ad aghi	Rossastro giallastro
Cistina	4,5-5,5	3,7	2	Tondeggianti e lisci, ma molto variabili	Esagonali	Giallo-verdognolo
Xantina	Indifferente	1,2 (radio-trasparente)		Tondeggianti e lisci	—	Biancastro o giallo-bruno

* La scala raffronta la radio-opacità dei vari elementi a quella dell'acqua, posta uguale a 1.

** Viene usata la scala di Mohs costituita da 10 minerali di durezza progressiva, per cui ognuno scalfisce quello che lo precede ed è scalfito dal successivo: 1) talco; 2) gesso; 3) calcite; 4) fluorite; 5) apatite; 6) ortoclasio; 7) quarzo; 8) topazio; 9) corindone; 10) diamante.

Tabella 18.2 Caratteri chimico-fisici

Natura del calcolo	Incidenza (%)
Nefrolitiasi calcica	70,9
• Ossalato di calcio	26,3
• Fosfato di calcio	7,4
• Ossalato + fosfato	37,2
Nefrolitiasi uratica	4,5
Nefrolitiasi cistinica	2,2
Nefrolitiasi da struvite	22
Nefrolitiasi da xantina	0,3

Tabella 18.3 Inibitori della cristallizzazione e loro bersagli

Inibitori della cristallizzazione	Sistemi cristallini bersaglio
Pirofosfato Citrato Magnesio	Sistema calcio-fosfato
Mucopolisaccaridi e peptidi acidi	Sistema calcio-ossalato
Zinco Fluoro Stagno Fosfocitrato	Basso potere inibitorio generale

una fase di soluzione a una fase solida cristallina. L'urina è una soluzione complessa in cui sono presenti numerose molecole, dissociate e indissociate, in equilibrio fra loro; variazioni del grado di saturazione dell'urina (dipendente dalla quantità di cristalli disciolti in un determinato volume di urine), del pH urinario (per es., infezioni delle vie urinarie) e della concentrazione di inibitori della cristallizzazione (Tab. 18.3) possono rompere l'equilibrio fisiologico esistente e indurre il fenomeno **calcolosi** (Tab. 18.4).

Nell'etiopatogenesi della litiasi possono essere individuati fattori organici e fattori funzionali.

- **Fattori organici:** rappresentati da tutte le condizioni patologiche caratterizzate da un alterato deflusso urinario:
 - malattie malformative (stenosi del giunto pielo-ureterale, rene a ferro di cavallo ecc.);
 - malattie acquisite delle vie urinarie (stenosi e inginocchiamenti ureterali, presenza di fili di sutura non riassorbiti, e comunque qualsiasi ostruzione acquisita del tratto urinario superiore e inferiore);
 - le *infezioni urinarie*, che di solito si associano a tali affezioni, sono fattori favorevoli la litiasi.
- **Fattori funzionali:**
 - endocrini (iperparatiroidismo primitivo);
 - metabolici (dismetabolismi: calcico, ossalico, urico, cistinico, xantinico).

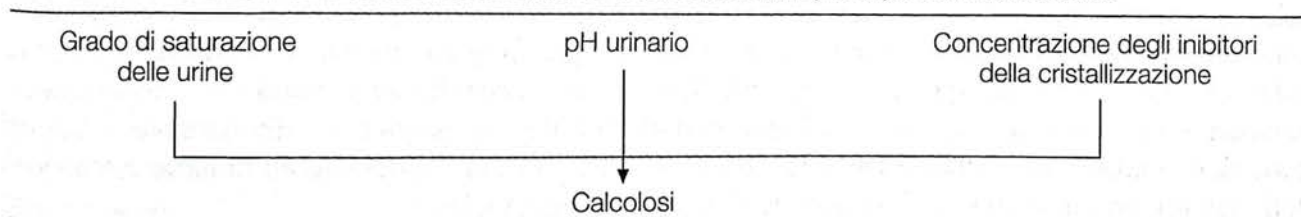
Tabella 18.4 Variazioni delle caratteristiche chimico-fisiche delle urine predisponenti alla calcolosi

Tabella 18.5 Stati patologici che favoriscono la calcolosi

Infezioni delle vie urinarie da germi produttori di ureasi • <i>Proteus vulgaris</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Proteus morganii</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Iperossaluria • Ossalosi • Glicinuria familiare • Aumentata sintesi endogena di acido ossalico • Eccessivo assorbimento intestinale di ossalato • Abuso di vitamina C
Ipercalciuria • Riassorbitiva (eccessivo riassorbimento osseo di calcio) • Assorbitiva (aumentato assorbimento intestinale di calcio) • Renale (alterato riassorbimento di calcio nel tubulo renale)	Iperuricuria • Gotta • Emoblastosi/linfomi • Durante i cicli di polichemioterapia
	Ipercistinuria • Difettoso riassorbimento di cistina nel tubulo renale • Cistinosi
	Xantinuria

• **Altri fattori:**

- fattori genetici e familiari: la probabilità di sviluppare una calcolosi dell'apparato urinario è 3 volte maggiore nei soggetti che hanno parenti affetti da calcolosi urinaria, anche se non è stata individuata una chiara trasmissione genica dai genitori ai figli se non in rari casi;
- scarsa assunzione di liquidi, dieta ricca di proteine, elevata assunzione di vitamina C o di farmaci antivirali.

La *patogenesi* della litiasi, pertanto, può essere multifattoriale e numerose sono le situazioni patologiche che ne favoriscono l'insorgenza (Tab. 18.5). La formazione di un nucleo (o "nido") rappresenta la fase iniziale della calcolosi che è chiamata *fase della nucleazione*. Il nucleo si forma o per la precipitazione di cristalli presenti nelle urine in condizioni di sovrassaturazione (nucleazione omogenea) o, più frequentemente, per apposizione dei cristalli attorno a una matrice mucoproteica (nucleazione eterogenea). Alla fase della nucleazione segue la *fase del progressivo accrescimento* dei nuclei per apposizione di nuove molecole o per aggregazione di cristalli, che possono essere tra loro simili (aggregazione omogenea) o di natura diversa (aggregazione eterogenea o epitassiale). I calcoli si possono quindi suddividere in calcoli puri e misti se sono formati, rispettivamente, da una o più sostanze cristalline.

Fattori organici

MALFORMAZIONI URINARIE

Il rapporto tra malformazioni delle vie urinarie e calcolosi, pur se avvalorato da una serie di osservazioni statistico-epidemiologiche, non è ancora del tutto chiaro. Senza dubbio la stasi urinaria riveste un ruolo fondamentale nel determinare la nucleazione e l'aggregazione dei cristalli in quanto aumenta il tempo di permanenza dell'urina in un determinato distretto delle vie urinarie. Possono chiaramente essere concomitanti con il difetto anatomico, alterazioni funzionali del tubulo renale, in grado di condizionare un'aumentata escrezione di soluti o un'alterata acidificazione urinaria: un esempio è dato dal rene a spugna midollare e dal rene policistico. Nella tabella 18.6 sono elencate le malformazioni delle vie urinarie che più frequentemente si complicano con una calcolosi; a eccezione del rene a spugna midollare, la ricorrenza di queste patologie è relativamente bassa. La prognosi nefrologica è influenzata dalle possibili conseguenze sulla funzione renale da parte della malattia in sé, dall'ostruzione cronica della via urinaria e dal rischio di indurre infezioni della via urinaria in seguito all'esecuzione di manovre chirurgiche.

Tabella 18.6 Malformazioni delle vie urinarie che più frequentemente si associano a calcolosi urinaria

• Rene a spugna midollare	• Ureterocele
• Malattia policistica renale	• Ectopia renale
• Stenosi congenita del giunto pielo-ureterale	• Rene a ferro di cavallo
• Polimegacalicosi congenita	• Esiti di interventi chirurgici o di pregressa nefrolitiasi

INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

L'infezione urinaria è un reperto frequente nei pazienti con calcolosi. È importante tenere distinte due situazioni completamente diverse sia per le implicazioni patogenetiche sulla calcolosi, sia per l'evoluzione e la terapia.

La prima possibilità è che la presenza del calcolo predisponga all'insorgenza di infezione; in tal caso, l'***infezione rientra come evento esterno*** in un quadro di litiasi senza modificare le condizioni fisico-chimiche dell'urina e senza influenzare la crescita del calcolo; in questi casi, l'infezione è favorita dal calcolo stesso in quanto corpo estraneo o da eventuali manovre chirurgico-strumentali effettuate al fine di favorirne l'eliminazione.

La seconda possibilità è che l'infezione predisponga alla formazione di calcoli, provocando ***variazioni delle condizioni fisico-chimiche urinarie*** con conseguente formazione o crescita di calcoli.

In questo secondo caso l'infezione è sostenuta da batteri produttori di ureasi che rendono l'urina sovrasatura per il triplofosfato di ammonio-calcio-magnesio (struvite). L'urina dei soggetti non affetti da calcolosi è sempre sottosatura per la struvite, sebbene possa essere, soprattutto in presenza di un pH alcalino, sovrasatura per il fosfato di calcio. Una qualunque infezione delle vie urinarie che alcalinizzi le urine le può rendere sovrasatura per il fosfato di calcio ma non per la struvite.

Quando l'infezione urinaria è sostenuta da germi produttori di ureasi, il rilascio di grosse quantità di ammoniaca determina un'alcalinizzazione e, dunque, un'aumentata concentrazione di ammonio e carbonato con conseguente precipitazione urinaria di struvite.

In ogni caso, anche se è preesistente una calcolosi, un'infezione da batteri produttori di ureasi influenza l'evoluzione della calcolosi, favorendo l'accrescimento del calcolo che può diventare talmente grave da riempire completamente le cavità calicopieliche (calcolo a stampo) e compromettere la funzione renale per danno meccanico sul parenchima e ostruzione del deflusso urinario.

Tra i germi produttori di ureasi si ricordano i protei (*P. vulgaris*, *P. mirabilis* e *P. morganii*) e la *Klebsiella pneumoniae*.

Fattori funzionali

FATTORI FUNZIONALI ENDOCRINI

Iperparatiroidismo primitivo

L'iperparatiroidismo è una patologia derivata da un eccesso di attività di alcune ghiandole presenti nel collo dette "paratiroidi". Queste ghiandole sono coinvolte nel metabolismo del calcio, secernendo un ormone (detto "paratormone") in grado di aumentare il livello di calcio nel sangue, diminuendone il contenuto nell'osso. L'iperparatiroidismo può comparire autonomamente (iperparatiroidismo "primitivo") oppure essere legato a deficit di calcio, cui la ghiandola è chiamata a rispondere (iperparatiroidismo "secondario").

La causa più frequente di iperparatiroidismo primitivo è rappresentata dallo sviluppo di un tumore benigno a carico della ghiandola (adenoma), il quale a sua volta fa aumentare la produzione del paratormone.

Nell'80% dei casi l'iperparatiroidismo è completamente asintomatico, e il suo riscontro accidentale. Qualsiasi ne sia la causa, comunque, l'iperparatiroidismo determina un aumento del livello di calcio nel sangue, ed è questo che determina poi la formazione di calcoli renali.

FATTORI FUNZIONALI METABOLICI

Dismetabolismo calcico

Il grado di saturazione e la quantità degli inibitori urinari, come già detto, sono fattori importanti nel determinismo della calcolosi calcica. L'escrezione renale di calcio, ossalato, fosfato e acqua è uno dei principali fattori che influenzano la saturazione. Un aumento dell'escrezione di questi ioni e una concomitante disidratazione determinano sovrasaturazione delle urine e aumentano il rischio litogeno. Un ruolo decisivo è svolto senza dubbio dall'iperparatiroidismo. Anche variazioni del pH possono indurre variazioni notevoli del grado di saturazione delle urine (i sali di fosfato sono poco solubili a pH alcalino).

La presenza nelle urine di inibitori della nucleazione e della crescita dei calcoli (vedi Tab. 18.3) aumenta il livello di sovrasaturazione necessario per la formazione di una fase solida (nucleo) e ritarda la crescita dei nuclei già formati esercitando così un effetto protettivo. In corso di calcolosi calcica è stata documentata l'esistenza di un grado variabile di sovrasaturazione e di riduzione degli inibitori della nucleazione.

Nella maggior parte dei casi le iperparatiroidie (Tab. 18.7) sono *idiopatiche*, di solito non comportano un aumento dei livelli di calcio plasmatici e non si accompagnano a malattie sistemiche e renali.

Sono state avanzate molte ipotesi per spiegare il meccanismo con cui in questi individui si manifesta l'iperparatiroidismo; secondo l'ipotesi attualmente più accreditata essa sembra essere legata a un *aumentato assorbimento intestinale di calcio*, forse in rapporto con un aumento della sensibilità della mucosa intestinale all' $1,25(\text{OH})_2$ -vitamina D, in presenza di bassi livelli di paratormone circolante o attivo (Fig. 18.1).

Spesso è possibile evidenziare in questo tipo di iperparatiroidismo una distribuzione a carattere familiare (autosomica dominante). Gli elementi che la caratterizzano sono (Tab. 18.8): normalizzazione della calciuria con la dieta ipocalcica o dopo digiuno (di solito il digiuno deve essere protratto per almeno 12 ore per essere certi del totale smaltimento del carico alimentare), normocalcemia, normofunzione paratiroidica.

In un secondo gruppo di pazienti l'iperparatiroidismo è legato a un difetto del *tubulo renale*, che non

Tabella 18.7 Cause di iperparatiroidismo

Eccessiva assunzione alimentare di calcio (>2 g/die)	
Ipercalcemia	Farmaci
• Iperparatiroidismo primitivo • Sarcoidosi • Intossicazione da vitamina D, A, E • Neoplasie • Malattie ossee con aumentato riassorbimento (malattia di Paget, ipertiroidismo, immobilizzazione)	• Diuretici d'ansa (furosemide) • Sali di calcio
	Acidosi tubulari renali
	Lesioni tubulari renali
	• Rene a spugna midollare • Nefropatie tubulo-interstiziali croniche
Malattie ossee con aumentato riassorbimento senza ipercalcemia	Iperparatiroidismo idiopatico
• Malattia di Paget • Iperparatiroidismo • Sindrome di Cushing o terapia steroidea • Osteoporosi attiva • Immobilizzazione	

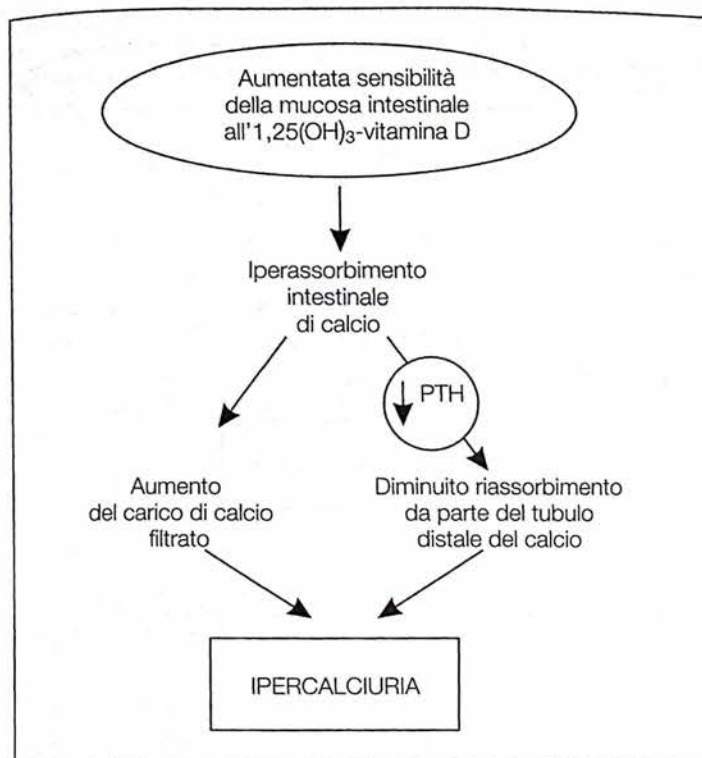


Figura 18.1 Supposto schema patogenetico dell'iperparatiroidismo secondario.

riuscirebbe a riassorbire la quota di calcio normalmente filtrata (Fig. 18.2). Tutto ciò provoca ipocalcemia con conseguente iperparatiroidismo secondario, iperassorbimento intestinale compensatorio e aumentato riassorbimento osseo di calcio, con ipercalcemia e osteoporosi.

Gli elementi distintivi di questa ipercalcemia sono: persistenza dell'iperparatiroidismo dopo dieta ipocalcica e digiuno prolungato, calcemia bassa o ai limiti inferiori della norma e iperparatiroidismo (vedi Tab. 18.8). Non vi sono attualmente dati che indichino una trasmissione ereditaria di questa forma, suggerendo che essa potrebbe essere la risultante di un danno renale acquisito (una forma simile si riscontra nei pazienti con IRC).

In un terzo gruppo di pazienti l'iperparatiroidismo è solamente *riassorbitivo*, ossia legata all'iperfunzione paratiroidica o a particolari malattie ossee che determinano una maggiore mobilitazione del calcio osseo con aumento della quota escreta a livello urinario (Fig. 18.3). Un esempio è rappresentato da quelle condizioni in cui per immobilità prolungata (per es., da apparecchio gessato) si viene a instaurare un'osteoporosi da inattività nei segmenti ossei immobilizzati. Questa forma di ipercalcemia è caratterizzata da normale o aumentata calcemia (in rapporto all'attività della malattia), spiccato iperparatiroidismo (nelle forme che riconoscono la loro genesi in un'iperfunzione paratiroidica) e calciuria molto elevata anche dopo dieta ipocalcica e digiuno protratto.

Altre patologie che determinano ipercalcemia sono le *acidosi tubulari renali* (ATR). In questo contesto è utile ricordare l'ATR di tipo I, che quasi sempre è complicata da calcolosi urinaria. Il

Tabella 18.8 Diagnosi differenziale laboratoristica delle ipercalcemie

	Assorbitiva	Renale	Riassorbitiva
Calcemia	Normale	Normale o ridotta	Aumentata o normale
Fosforemia	Normale	Ridotta o normale	Molto ridotta
Fosfatasi alcalina	Normale	Normale o aumentata	Aumentata
Paratormone	Normale o ridotto	Aumentato	Molto aumentato
Calciuria (24 ore)	Aumentata	Aumentata	Aumentata
Dopo dieta ipocalcica	Normale	Aumentata	Molto aumentata

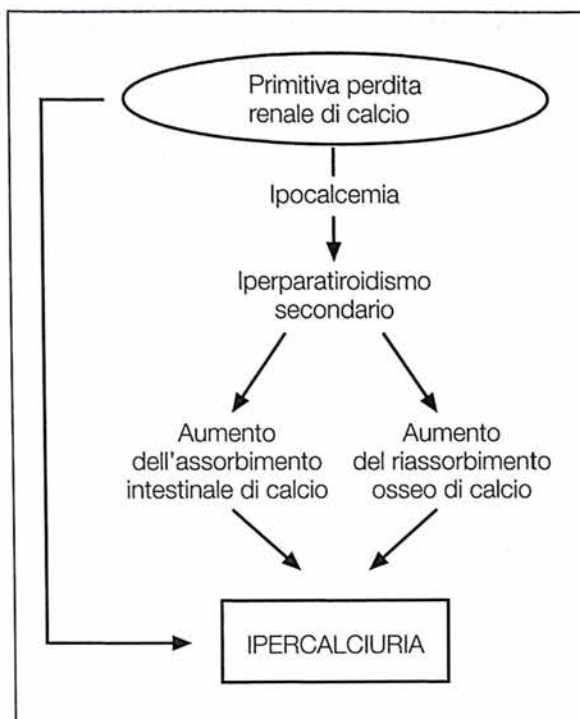


Figura 18.2 Schema patogenetico dell'ipercalciuria renale.

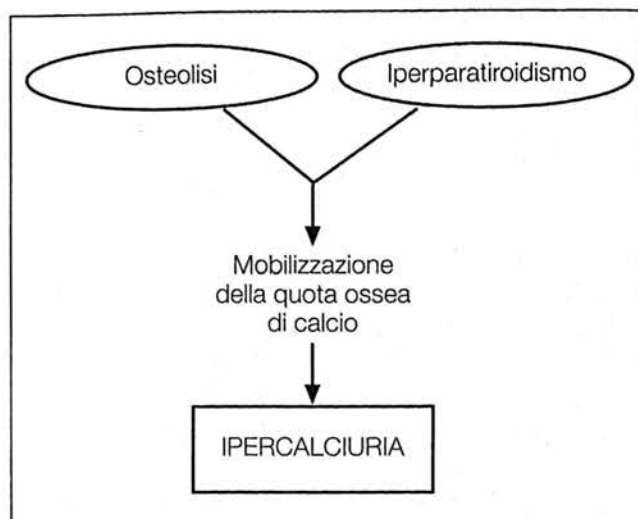


Figura 18.3 Schema patogenetico dell'ipercalciuria riassorbitiva.

pH urinario alcalino, la ridotta escrezione urinaria di citrati e l'ipercalciuria spiegano l'elevata frequenza di calcolosi urinaria nell'ATR di tipo I. L'ipercalciuria è legata all'aumentato riassorbimento osseo e al concomitante iperparatiroidismo secondario. I calcoli che si formano sono di fosfato di calcio e la manifestazione più costante è la nefrocalcinosi. Essa è caratterizzata da depositi radio-opachi nell'interstizio renale delle papille.

Nell'approccio a un paziente ipercalciurico, quindi, va sempre condotta un'accurata anamnesi. Infatti, non poche forme sono state spesso messe in rapporto semplicemente con un aumentato apporto di calcio con la dieta, in gran parte sotto forma di latte e latticini. È pratica diffusa, in questi ultimi tempi, classificare i pazienti ipercalciurici non in base alla patogenesi (ancora non certa per le numerose forme idiopatiche), ma alla loro risposta alla dieta ipocalcica. In questo modo si possono classificare due tipi di pazienti: quelli in cui la calciuria si normalizza con la dieta e quelli che invece non rispondono alle norme dietetiche.

Questa suddivisione è di grande utilità per la gestione clinica del paziente ipercalciurico e per le implicazioni terapeutiche che da essa derivano.

DISMETABOLISMO OSSALICO

L'ossalato nell'uomo è, come l'acido urico, un prodotto metabolico terminale. L'85-90% dell'ossalato urinario è di produzione endogena, mentre la quota restante è legata all'assorbimento intestinale.

Le **cause di iperossaluria** sono riportate nella tabella 18.9.

L'ossalato endogeno deriva da tre principali vie metaboliche: dall'acido ascorbico (30-50% della produzione endogena) per perossidazione della sua catena laterale; dal triptofano (meno del 10%); dagli amminoacidi a catena corta come la glicina e la serina dal gliossilato (circa il 40%); poiché l'ossidazione del gliossilato a ossalato è irreversibile, l'accumulo del gliossilato può portare all'iperossaluria.

Esempi di iperossaluria da accumulo di gliossilato sono il deficit di vitamina B₆ per mancata trasformazione del gliossilato in glicina, nonché il deficit di α -chetoglutarato-gliossilato-carboliga-

Tabella 18.9 Cause di iperossaluria

Aumentato assorbimento intestinale di ossalato	Aumentata produzione endogena di ossalato
• Iperossalurie enteriche – Enterite regionale – Malattia celiaca – Malattie croniche pancreatiche o biliari – Resezioni ileali – By-pass ileale • Eccessivo apporto alimentare di ossalato • Alterato rapporto calcio/ossalato nella dieta – Somministrazione di fosfato di cellulosa – Dieta strettamente ipocalcica	• Iperossaluria primitiva – Tipo I (aciduria glicolica) – Tipo II (aciduria glicerica) • Metossifluorano • Glicole etilenico • Acido ascorbico • Deficienza di vitamina B₆

si e il deficit di D-glicerato-deidrogenasi che si osservano, rispettivamente, nell'iperossaluria primaria di tipo I e II. Queste ultime due patologie, rare, sono ereditarie e trasmesse con carattere autosomico recessivo. La calcolosi calcica che le accompagna è precoce. Nel 70% circa dei casi essa compare prima dei 5 anni di età e solo eccezionalmente dopo i 10 anni. La malattia non trattata porta a morte per uremia entro 10 anni dall'esordio clinico. L'accumulo di ossalato che si verifica, con il progredire dell'insufficienza renale comporta il deposito nei tessuti di ossalato di calcio con comparsa di nefrocalcinosi, artriti recidivanti, difetti di conduzione cardiaca, calcificazioni vascolari, aumentata fragilità ossea e, paradossalmente, aumento della densità radiografica.

Altre cause occasionali di aumentata produzione di ossalato per maggiore disponibilità di gliossilato sono:

1. l'ingestione di glicole etilenico (un solvente industriale, usato anche come antigelo), che porta alla formazione di glicolaldeide e quindi glicolato e gliossilato;
2. l'anestesia con metossifluorano, farmaco che viene convertito in etanolamina → gliossilato → ossalato.

La causa più frequente di iperossaluria è quella da iperassorbimento intestinale di ossalato (vedi Tab. 18.9). Fisiologicamente circa il 2-5% dell'ossalato alimentare viene assorbito prevalentemente dall'intestino tenue (ileo) e dal colon con un meccanismo di diffusione passiva. La percentuale di ossalato assorbito varia con il contenuto di calcio nella dieta; variazioni del rapporto calcio/ossalato nel lume intestinale si associano, infatti, a una maggiore o minore percentuale di sali solubili di ossalato (sodio, potassio), che attraversano con maggiore facilità la mucosa. In questo modo si spiega come le diete strettamente ipocalciche provochino un'iperossaluria da aumentato assorbimento intestinale.

DISMETABOLISMO URICO

L'acido urico è un prodotto terminale del metabolismo purinico. Le basi puriniche possono essere introdotte con la dieta o sintetizzate dall'organismo. Le purine alimentari, formatesi nel lume intestinale a partire dalle nucleoproteine delle carni e del pesce per effetto di una serie di enzimi digestivi, vengono assorbite dall'intestino tenue ed entrano a far parte del pool endogeno delle purine. Si calcola che circa un terzo dell'escrezione urinaria dell'acido urico derivi dalla dieta. L'acido urico si forma per ossidazione irreversibile delle basi puriniche, endogene ed esogene, per opera dell'enzima xantino-ossidasi localizzato prevalentemente a livello epatico e intestinale. L'acido urico formato viene eliminato per due terzi per via renale e la rimanente quota per via intestinale.

Il pK dell'acido urico è 5,345; ciò significa che, quando il pH urinario raggiunge tale valore il composto è presente al 50% come ione urato e al 50% come acido urico indissociato; se il pH urinario aumenta, prevale la forma di urato, mentre se il pH diminuisce prevale la forma indissociata, che è quella che precipita nella calcolosi uratica. È da notare come anche piccole variazioni nel-

Tabella 18.10 Cause di iperuricuria

Senza aumento della sintesi endogena di purine	Disordini linfomieloproliferativi
• Dieta con elevato contenuto di purine • Farmaci uricosurici • Iperuricuria da tubulopatia urato-disperdente	Dieta ipocalorica in soggetti obesi
	Dieta ad alto contenuto proteico
Con aumento della sintesi endogena di purine	Abuso di etanolo
• Iperuricemia idiopatica con o senza gotta (1/3 dei casi) • Difetti enzimatici congeniti – Deficienza di HGPRT (sindrome di Lesh-Nyhan) – Deficienza di G-6-Pasi (glicogenosi tipo I → eccesso di PRPP) – Aumentata attività della PRPP-sintetasi	

G-6-Pasi = glucosio-6-fosfatasi; HGPRT = ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi; PRPP = 5-fosforibosil-1-pirofosfato.

L'ambito fisiologico del pH urinario (da 4,8 a 6,5) inducano notevolissime variazioni nel grado di dissociazione degli urati. Ne consegue che una stessa concentrazione di acido urico urinario può, al variare del pH, determinare sovrassaturazione, e che, pertanto, non è necessaria un'iperuricuria per indurre sovrassaturazione urinaria. Infatti, la maggior parte dei pazienti con calcoli di acido urico ha un'uricuria normale. A parità di pH urinario, quindi, l'iperuricuria (Tab. 18.10) è il secondo fattore in ordine di importanza a determinare il grado di saturazione urinaria dell'acido urico.

DISMETABOLISMO CISTINICO

La calcolosi cistinica è la manifestazione clinica di una malattia metabolica ereditaria a trasmissione *autosomica recessiva* caratterizzata da eccessiva escrezione urinaria, per ridotto assorbimento tubulare, dell'amminoacido disolfato cistina. La cistina viene filtrata dai glomeruli e riassorbita, come gli altri amminoacidi, per il 99% dal tubulo prossimale con un meccanismo di trasporto attivo. Un unico meccanismo di trasporto è responsabile del riassorbimento degli amminoacidi dibasici cistina, ornitina, lisina e arginina. Nella cistinuria, quindi, essendo deficitario questo tipo di trasporto, vi è un ridotto riassorbimento prossimale di tutti questi amminoacidi dibasici.

Le conseguenze cliniche sono, però, determinate solo dalla precipitazione dei cristalli di cistina a causa della bassa solubilità di questo amminoacido ai normali valori di pH urinario. Benché sia gli eterozigoti sia gli omozigoti possano presentare una cistinuria elevata, soltanto negli omozigoti essa è tanto elevata da comportare sovrassaturazione e formazione di calcoli.

Un'altra rara patologia che si manifesta con ipercistinuria è la *cistinosi*, malattia del ricambio a eziologia ereditaria *autosomica recessiva*, che comporta l'eccessiva sintesi endogena di cistina.

DISMETABOLISMO XANTINICO

La calcolosi urinaria da calcoli di xantina consegue esclusivamente a xantinuria, dovuta a un raro disordine ereditario autosomico recessivo del ricambio delle purine e determinata da un deficit di xantino-ossidasi che comporta, oltre alla xantinuria, anche ipouricemia (<0,5 mg) e ipouricuria.

SINTOMATOLOGIA

La sintomatologia di un paziente affetto da calcolosi urinaria può variare da un quadro sfumato a una vera e propria colica con o senza complicanze. Il paziente può accusare un *senso di peso* o di *fastidio nella regione lombare*.

Solo il 40-50% dei portatori di litiasi renale va incontro a un *episodio di colica renale*; questa sintomatologia dolorosa si manifesta quando il calcolo ostruisce le vie urinarie alte totalmente o parzialmente.

Il brusco aumento della pressione idrostatica che coinvolge inizialmente i calici renali, può successivamente interessare il giunto pielo-ureterale e/o l'uretere, in base alla sede dell'ostruzione. Inizialmente si ha una vivace peristalsi della via escretrice, che ha la funzione di far progredire il calcolo. Il **dolore della colica renale** si manifesta in genere dopo strapazzi fisici, alimentari e insorge prevalentemente durante le ore notturne. Esso è caratterizzato da una insorgenza rapida, è riferito al fianco e all'angolo costo-vertebrale e si irradia all'inguine e ai genitali esterni. Il dolore presenta esacerbazioni periodiche, il paziente è agitato e alla ricerca di una posizione antalgica; talora vi si possono associare disturbi neurovegetativi quali nausea e vomito. I disturbi minzionali, quali stranguria (dolore durante la minzione) e pollachiuria, sono generalmente accentuati quando il calcolo è posto nella parte terminale dell'uretere (in prossimità dello sbocco in vescica).

Ci possono essere anche sintomi generali di accompagnamento, come **ipotensione, cute fredda e sudata** soprattutto in corrispondenza dell'estremità, **polso piccolo, molle e frequente**. A volte si manifesta anche un certo interessamento peritoneale, che può mimare un quadro di addome acuto, con meteorismo, alvo chiuso a feci e gas, nausea e vomito.

L'**esame obiettivo dei pazienti** con colica renale evidenzia una netta dolorabilità alla loggia renale interessata. Il segno di Giordano è sempre vivacemente positivo (intenso dolore al fianco provocato dalla percussione con il lato ulnare della mano).

Quando l'ostruzione è prolungata, è possibile che le urine si infettino. In questo caso il dolore può accompagnarsi a un rialzo febbrile fino a 40 °C ed è di norma preceduto da sensazione di freddo e brivido scuotente. L'accesso febbrile cede con intensa sudorazione.

A volte **l'infezione può essere paucisintomatica** o addirittura asintomatica ed è questa la situazione più temibile perché si può instaurare poco alla volta un danno renale irreversibile (pielonefrite cronica) che, se bilaterale, porta allo sviluppo di insufficienza renale cronica.

In alcuni casi compare **oliguria o anuria**. L'anuria è dovuta a un meccanismo riflesso al quale prenderebbero parte le fibre neurovegetative perirenali che provocherebbero lo spasmo della muscolatura liscia delle vie urinarie anche dal lato controlaterale. La colica renale termina, generalmente, nel giro di alcune ore e, di solito, in coincidenza con l'espulsione del calcolo in vescica. Quasi sempre permane un indolenzimento generale della regione colpita che può persistere per alcuni giorni. A volte si osserva l'eliminazione con le urine di **renella**, sabbia formata da minute concrezioni brune o rossastre.

La **microematuria** (presenza di globuli rossi nelle urine) o addirittura l'ematuria macroscopica (emissione di urine rosse per presenza di sangue), la **leucocituria**, **alterazioni del pH urinario** e del **peso specifico** sono frequenti in corso di calcolosi.

Un'altra complicanza da temere in corso di calcolosi renale è l'**idronefrosi**, ossia la dilatazione della pelvi e dei calici, secondaria all'ostruzione cronica dell'uretere da parte del calcolo.

La sacca idronefrosica, se molto grande, può a sua volta comprimere i vasi renali creando le condizioni fisiopatologiche ottimali per l'instaurarsi di un'ipertensione nefrovascolare. Il persistere dello stato idronefrosico provoca l'ipotrofia e la sclerosi del rene colpito, che ben presto determina un quadro anatomo-patologico di "**rene grinzoso idronefrosico**". Se invece la sacca idronefrosica diviene infetta, il quadro si complica in **idropionefrosi** che evolve verso la colliquazione esterna del materiale purulento e la formazione di un **ascesso perirenale**. In questo caso il paziente presenta un dolore violento alla loggia renale corrispondente, febbre di tipo continuo-remittente, leucocitosi neutrofila e VES elevata. È un quadro di urgenza che richiede l'intervento del chirurgo.

DIAGNOSI

L'indagine anamnestica è fondamentale per la ricerca eziologica e l'inquadramento patogenetico.

L'esame obiettivo, se effettuato al di fuori della colica renale, è per lo più negativo.

Nella maggior parte dei pazienti che ha avuto o ha una colica renale senza espulsione del calcolo, una **radiografia diretta renale** permette di fare la diagnosi. Ciò è vero per i calcoli radio-opachi (ossalato di calcio), ma non per quelli radiotrasparenti (acido urico). La presenza di un calcolo ramificato o a stampo suggerisce una probabile eziologia infettiva o una calcolosi cistinica.

Comunque, l'*analisi chimica e cristallografica del calcolo* eventualmente espulso è sempre determinante per una corretta diagnosi della natura del calcolo stesso.

L'ecografia renale consente di apprezzare calcoli di grandezza $\geq 0,5$ cm, a localizzazione renale, pelvica uretrale e vescicale. Essa non consente di visualizzare calcoli localizzati nell'uretere sottogiuntale. È possibile, tuttavia, visualizzare formazioni litiasiche in corrispondenza del tratto intramurale dell'uretere in prossimità del suo sbocco in vescica. L'uso dell'ecografia è indicato, inoltre, nel sospetto di una litiasi renale con calcoli radiotrasparenti o quando, con colica in atto, si sospetta un'idroureteronefrosi ostruttiva.

L'*urografia* resta comunque, a tutt'oggi, un esame obbligatorio a cui si devono sottoporre almeno una volta tutti i pazienti con sospetta o accertata litiasi renale. Quest'indagine permette di rivelare le eventuali malformazioni delle vie urinarie clinicamente silenti che possono favorire la litiasi renale. Nel paziente con colica renale in atto l'esame dovrà essere effettuato dopo la sua risoluzione.

Attualmente la TC spirale dell'apparato urinario rappresenta l'indagine strumentale dotata della più alta sensibilità e specificità nella diagnosi della calcolosi; tuttavia il suo impiego routinario è ancora limitato dall'alto costo e dalla scarsa disponibilità numerica delle apparecchiature.

Le indagini di laboratorio devono essere dirette a individuare le eventuali patologie alla base della litiasi renale e le precise alterazioni chimico-fisiche urinarie che possono svolgere un ruolo patogenetico nella formazione dei calcoli. L'analisi chimica e cristallografica del calcolo fornisce utili indicazioni sul tipo di calcolosi, ma non esime da un accurato studio metabolico. Ogni paziente deve eseguire uno *studio metabolico completo* che comprenda tutti i parametri biochimici (urinari ed ematici) interessati nel processo litiasico (calcio, fosforo, acido urico, ossalato, cistina ecc.); questo studio deve essere condotto in condizioni alimentari standardizzate, al di fuori di episodi di colica e di ostruzione in atto e dopo la sospensione da almeno 15 giorni di farmaci che possono interferire con i risultati (per es. allopurinolo, tiazidici, alcalinizzanti e vitamina D).

L'*esame fisico-chimico* e l'attenta *lettura microscopica del sedimento urinario* possono, inoltre, fornire indicazioni relative al pH, al peso specifico, alla presenza di globuli rossi, globuli bianchi e cristalli. Valori molto bassi di pH ($< 5,5$) sono espressione di una dieta molto ricca di proteine animali o di un difetto dell'ammoniogenesi e rappresentano condizioni favorevoli alla formazione di calcoli di acido urico e cistina, anche in presenza di normali quantità di questi soluti. Un pH alcalino, invece, è l'espressione di un'infezione e occasionalmente di un'acidosi tubulare renale; esso favorisce la formazione di calcoli di triplofosfato di calcio-ammonio-magnesio.

Infine, in ogni paziente litiasico è d'obbligo effettuare un'urinocoltura.

TERAPIA

La terapia della calcolosi urinaria può essere medica e/o chirurgica e articolata in momenti successivi e complementari:

1. trattamento della colica renale;
2. frantumazione dei calcoli mediante trattamento extracorporeo;
3. trattamento dei calcoli renoureterali mediante estrazione endoscopica o percutanea;
4. terapia chirurgica;
5. profilassi delle recidive.

L'indicazione a ognuno di questi trattamenti dipende dalla natura, dalle dimensioni, dalla durezza e dalla posizione del calcolo, oltre che dalle condizioni della via escretrice. In alcuni casi è necessario utilizzare più di un tipo di trattamento per ottenere la rimozione del calcolo.

Buona parte degli episodi di litiasi renale è seguita dall'espulsione spontanea del calcolo, dovuta all'attività peristaltica e all'elasticità della parete ureterale. Condizioni essenziali per l'eliminazione spontanea dei calcoli sono le piccole dimensioni (≤ 1 cm) e l'assenza di alterazioni anatomiche e/o funzionali a carattere ostruttivo lungo la via escretrice. La migrazione del calcolo lungo la via urinaria va, tuttavia, controllata periodicamente mediante esami radiologici ed ecografici per prevenire l'insorgenza di complicanze.

Trattamento della colica renale

In corso di colica renale si somministrano *antidolorifici* (FANS o, se il dolore è intenso, derivati morfiniti). Gli antispastici vanno evitati in quanto, bloccando la peristalsi, impediscono la migrazione del calcolo in vescica. Essi vanno utilizzati solo quando il calcolo è in prossimità del meato ureterale. La presenza di disuria impone una terapia antimicrobica, soprattutto se il calcolo ha determinato un'ostruzione delle vie urinarie. Infatti, l'ostruzione delle vie urinarie associata a infezione (uropioneftrosi) può promuovere l'insorgenza di uno stato settico generalizzato soprattutto se, incautamente, si manipola la via urinaria con strumenti endoscopici.

Nel caso di una complicanza ostruttiva può essere necessario un *temporaneo drenaggio della via escretrice*, allo scopo di proteggere il rene; ciò può essere eseguito mediante il posizionamento endoscopico, per via retrograda, di un catetere ureterale (*stenting*), oppure con il posizionamento per via percutanea, direttamente nelle cavità renali, di un catetere nefrostomico (nefrostomia percutanea).

Frantumazione dei calcoli mediante trattamento extracorporeo

Il trattamento extracorporeo della calcolosi urinaria (*litotrissia extracorporea*) è una tecnica non invasiva che consente la disintegrazione dei calcoli urinari in piccoli frammenti che possono essere espulsi spontaneamente con le urine.

Da circa 15 anni sono stati introdotti nella pratica clinica apparecchi per la litotrissia extracorporea a onde d'urto (*extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL*), una delle maggiori rivoluzioni terapeutiche nel trattamento della calcolosi renoureterale. La tecnologia su cui si basano questi apparecchi è di derivazione militare. Tramite l'utilizzo di onde sonore, prodotte in modo diverso a seconda del litotritore utilizzato, viene creata un'onda d'urto che, concentrata in un "fuoco" con l'ausilio di apposite "lenti acustiche", determina un'enorme pressione che frammenta i cristalli del calcolo senza provocare alcun danno al parenchima renale. La ricerca e il puntamento del calcolo vengono effettuati mediante un sistema di puntamento radiologico e/o ecografico e, generalmente, la dissoluzione del calcolo avviene dopo circa 3000-4000 onde d'urto. I frammenti, di dimensioni ridotte, vengono quindi eliminati spontaneamente attraverso le vie urinarie, talvolta con comparsa di sintomi tipo colica renale. Il trattamento con ESWL in monoterapia si è dimostrato in grado di risolvere circa l'80% dei casi di calcolosi renoureterale, mentre nel 20% di essi può costituire parte di un programma integrato di approccio alla litiasi, in cui si associano manovre endourologiche o la chirurgia a cielo aperto. L'ESWL è ritenuta il trattamento d'elezione per calcoli renali di diametro massimo ≤ 2 cm. L'efficacia della frantumazione è direttamente proporzionale alla pressione esercitata sul calcolo e inversamente proporzionale alla durezza del calcolo ed è una funzione dell'area focale dell'onda d'urto. Il numero e le dimensioni dei frammenti del calcolo che si formano con questo trattamento dipendono, inoltre, dalle dimensioni del calcolo e dalla sua composizione chimica. Dopo il trattamento i frammenti, specie se di grandi dimensioni, possono in alcuni casi impilarsi e ostruire soprattutto il tratto pelvico e prevescicale dell'uretere. All'esame radiologico senza mezzo di contrasto questi frammenti disegnano l'immagine di una strada di pietra o *Steinstrasse*. Nella maggior parte dei casi questa complicanza si risolve spontaneamente in alcuni giorni, ma talvolta può essere necessario derivare temporaneamente la via urinaria, ricorrere a manovre endoscopiche disostruttive o tentare di sbloccare l'uretere con un trattamento di litotrissia extracorporea mirato nella sede della *steinstrasse*.

In genere sono facilmente frammentabili con onde d'urto i calcoli a contenuto calcico e quelli da infezione (struvite): fanno eccezione i calcoli di ossalato di calcio monoidrato e di carboapatite. I calcoli di cistina sono i più resistenti all'azione delle onde d'urto.

Trattamento dei calcoli renoureterali mediante estrazione endoscopica o percutanea

L'estrazione endoscopica dei calcoli ureterali viene eseguita agganciando in maniera sicura il calcolo con uno strumento che ne consente l'estrazione sotto controllo fluoroscopico.

L'estrazione endoscopica sotto controllo fluoroscopico trova raro impiego in monoterapia; viceversa, l'uso di cestelli endourolologici può risultare di valido aiuto soprattutto nei casi in cui si ritiene necessaria la rimozione di frammenti litiasici dopo trattamento extracorporeo da eseguire, comunque, sotto visione diretta per mezzo di uno strumento endoscopico. Le indicazioni all'estrazione endoscopica dei calcoli renoureterali sono:

1. fallimento dell'ESWL;
2. trattamento delle complicanze ostruttive dopo ESWL di grossi frammenti (impilamento), soprattutto quando queste sono associate a ostruzione urinaria e/o a infezione subentrante.

Lo strumento utilizzato per l'esplorazione retrograda dell'uretere è rappresentato dall'uretero-renoscopia, mediante il quale è possibile eseguire la frammentazione (con sonde a ultrasuoni, elettroidrauliche e a laser, le ultime due più efficaci per la frantumazione dei calcoli di maggiore durezza) e la successiva estrazione dei frammenti (ureterolitapassi).

Un'altra tecnica endourolologica è quella che consente di accedere alle cavità renali attraverso la costituzione di un tragitto percutaneo e di eseguire sia la frammentazione sia l'asportazione dei calcoli (litolapassi percutanea).

Nell'era della litotrixxia extracorporea, la nefrolitolapassi trova indicazione nel trattamento delle calcolosi complesse come metodica complementare e solo raramente in alternativa a essa. Una calcolosi renale si ritiene complessa se il trattamento di litotrixxia extracorporea risulta inapplicabile o di esito incerto. Per il trattamento dei calcoli di diametro ≥ 3 cm si è constatato che le probabilità di successo ottenibili con la rimozione per via percutanea sono maggiori del 50% rispetto a quelle riportate con sola litotrixxia extracorporea. È ragionevole, pertanto, considerare la nefrolitolapassi come una metodica utile in tre condizioni patologiche:

1. la frammentazione e la rimozione della maggiore porzione di un calcolo voluminoso (>3 cm di diametro o a stampo);
2. la rimozione di un calcolo resistente al trattamento con onde d'urto (cistina, ossalato monoidrato e carbonato di calcio);
3. la rimozione di calcoli situati nel gruppo caliceale inferiore o localizzati in reni con anomalie anatomiche della via escretrice che non permettono una facile eliminazione dei frammenti (diverticoli caliceali, restringimenti dell'infundibolo pelvico, stenosi della giunzione ureteropelvica).

Terapia chirurgica

La terapia chirurgica della calcolosi renale è stata soppiantata dalle metodiche decisamente meno invasive già descritte. Essa ha un ruolo quando è necessario rimuovere un rene il cui parenchima è stato irrimediabilmente danneggiato dalla presenza di un calcolo. Inoltre, la chirurgia a cielo aperto può trovare indicazione nel trattamento delle calcolosi voluminose che riempiono la cavità escretrice renale, deformandola, dilatandola o rendendola funzionalmente ostruita (soprattutto di quelle refrattarie alle onde d'urto). Infine, può essere utile per eliminare eventuali fattori compressivi extrarenali quali la sclerolipomatosi, le cisti parapieliche e i vasi anomali.

Profilassi delle recidive

La **terapia idropinica** (2-3 litri/die) va prescritta in qualsiasi forma di calcolosi. Infatti, pur essendo aspecifica, essa promuove una diluizione urinaria e un'abbondante diuresi.

Per quanto riguarda la terapia specifica, essa varia a seconda del tipo di calcolosi.

Nella **litiasi calcica** vanno sconsigliati gli alimenti ricchi di calcio (latte e latticini) e di ossalato (spinaci, cioccolata, cavoli, pomodori, Coca-cola, limonata), mentre deve essere aumentato l'apporto di alimenti ricchi di acido fitico (cereali) che, legando il calcio, formano composti insolubili e non assorbibili. La terapia farmacologica prevede l'uso di:

1. diuretici tiazidici, che riducono la calciuria e aumentano l'escrezione urinaria di pirofosfato, zinco e magnesio. Sono utilizzati prevalentemente il clortalidone e l'idroclorotiazide (25-50 mg/die);

2. fosfato di sodio e/o di potassio (ortofosfati), che riducono l'assorbimento intestinale del calcio con diminuzione della calciuria e aumentano l'escrezione urinaria di citrati e pirofosfati. Il dosaggio ottimale è di 1,5 g tre volte al giorno. Essi sono sconsigliati in presenza di patologie gastrointestinali, ipertensione, insufficienza renale cronica con filtrato glomerulare inferiore a 50 ml/min e infezioni delle vie urinarie in atto;
3. ossido di magnesio, che chela l'ossalato a livello intestinale e riduce il suo assorbimento. La dose consigliata è di 500 mg/die;
4. piridossina, che riduce la formazione degli ossalati. Viene somministrata alla dose di 200-400 mg/die;
5. citrato di potassio, che è un inibitore della cristallizzazione dell'ossalato e del fosfato di calcio;
6. fosfato di cellulosa, resina a scambio ionico non assorbibile, che riduce a livello intestinale l'assorbimento del calcio e aumenta quello dell'ossalato; è indicato particolarmente nelle ipercalcemie riassorbitive.

Nella **litiasi uratica** vanno sconsigliati gli alimenti ricchi di purine (acciughe, aringhe, sardine, crostacei, fegato, animelle, rognoni, cervello, cuore, selvaggina, oche e piccioni). Inoltre, le urine devono essere alcalinizzate con citrato di potassio o bicarbonato di sodio. Il pH ottimale, tale da evitare una precipitazione di fosfati, oscilla tra 6,7 e 7. Il paziente deve essere istruito a controllare ripetutamente il pH urinario mediante cartine rivelatrici. Infine, quando è presente un'iperuricemia va somministrato allopurinolo alla dose di 300-600 mg/die, compatibilmente con i livelli di filtrato glomerulare renale.

Nella **litiasi da struvite** la terapia deve mirare all'eradicazione dell'infezione delle vie urinarie (vedi cap. 16), alla correzione chirurgica di eventuali malformazioni delle vie urinarie e alla rimozione dei calcoli, se presenti.

Nella **litiasi cistinica** va ridotto l'apporto alimentare di metionina, precursore della cistina, che è contenuta in alimenti quali le uova, la carne di vitello e di maiale, il latte vaccino e la frutta secca. Inoltre, occorre alcalinizzare le urine (pH urinario 7-7,5) e somministrare penicillamina alla dose di 250-300 mg prima dei pasti.

NEFROLITIASI

Definizione

Presenza nelle cavità calicopieliche di formazioni cristalline, denominate calcoli, derivate dalla precipitazione e dall'aggregazione di soluti presenti nelle urine in quantità normale o patologica.

Epidemiologia

3000 nuovi casi/anno per milione di abitanti.

Frequenza dei vari tipi di calcoli:

- nefrolitiasi calcica: 70,9 %;
- nefrolitiasi da struvite: 22%;
- nefrolitiasi cistinica: 4,5%;
- nefrolitiasi da xantina: 0,3%.

Eziopatogenesi

Fattori locali: variazioni del grado di saturazione dell'urina, variazioni del pH urinario, variazioni della concentrazione urinaria degli inibitori della cristallizzazione.

Fattori sistemici: dismetabolismo calcico, ossalico, urico, cistinico o xantinico; infezioni delle vie urinarie; malformazioni anatomico-funzionali.

Clinica

Senso di peso o di fastidio alla regione lombare, a volte durante sforzi fisici. Colica renale.

(segue)

(continua)

Complicanze

Pielonefrite acuta; pielonefrite cronica che evolve verso l'insufficienza renale; idronefrosi; idropionefrosi.

Diagnosi

Anamnesi, indagine clinica, radiografia diretta renale, ecografia renale, urografia, TC spirale.

Dati di laboratorio

Studio metabolico, esame chimico-fisico delle urine, urinocoltura, analisi chimica e cristallografica del calcolo.

Terapia

Medica: norme dietetiche, terapia idropinica, diuretici, ortofosfati, antinfiammatori non steroidei (FANS) e oppioidi in corso di colica renale.

Chirurgica: litotrissia, chirurgia a cielo aperto (casi selezionati).

TRAUMI DELL'APPARATO UROGENITALE

S. Palazzo, C. Bettocchi, G. Palella, F.P. Selvaggi

INTRODUZIONE

Si definisce trauma una *condizione patologica dell'organismo causata da un evento violento subito dall'organismo stesso*.

Nella traumatologia dell'apparato urogenitale si distinguono, fondamentalmente, due tipi di traumi: chiusi e aperti o penetranti.

Nei traumi **chiusi** l'evento traumatizzante provoca lesioni all'interno dell'organismo senza causare soluzione di continuo degli strati superficiali di rivestimento. Generalmente sono dovuti all'impatto violento con oggetti contundenti che provocano la lesione attraverso fenomeni di compressione.

Un particolare tipo di trauma "chiuso" è quello provocato da brusche decelerazioni dell'organismo, quali le cadute dall'alto o le collisioni di veicoli ad alta velocità. In tali situazioni organi come i reni, dotati di relativa mobilità all'interno dell'organismo, possono essere danneggiati in seguito alla brusca trazione sui mezzi di fissità, quale il peduncolo vascolare, con conseguente possibile rottura dello stesso.

Nei traumi **aperti** o **penetranti** l'evento traumatizzante provoca la lesione per soluzione di continuo sia degli strati superficiali di rivestimento che degli organi sottostanti. Tipici agenti penetranti sono le lame o i proiettili.

Circa il 10% dei pazienti osservati nelle unità traumatologiche presenta lesioni dell'apparato urogenitale e tale percentuale sale al 25% per i traumi della zona compresa tra la base della cavità toracica e la piccola pelvi. Pertanto, nell'approccio al paziente traumatizzato è fondamentale, dopo avere provveduto al controllo di un eventuale stato di shock, valutare le caratteristiche dell'urina. La capacità di minzione spontanea e la mancata presenza di ematuria macro- o microscopica assicurano l'assenza di lesioni dell'albero urinario, tranne in quei pazienti in cui si sospetta un trauma da brusca decelerazione in quanto, in tal caso, la lesione non comunica con la via escretrice del rene.

L'eventuale reperto di ematuria micro- o macroscopica deve far sospettare lesioni dell'albero urinario e suggerire l'esecuzione in prima battuta di una ecografia ed, eventualmente, di una TAC dell'addome e della pelvi allo scopo di identificare la presenza di eventuali lesioni. Tuttavia, il mancato riscontro, in acuto, di alterazioni morfologiche dell'apparato urinario non escludono in modo definitivo eventuali lesioni.

La maggior parte dei pazienti traumatizzati richiede il posizionamento del catetere vescicale sia per la difficoltà di minzione spontanea sia per la valutazione della diuresi. Il posizionamento del catetere è assolutamente controindicato nel caso in cui il paziente presenti fuoriuscita di sangue dal meato uretrale (uretrorragia). In tal caso, o qualora non si riesca a posizionare il catetere vescicale, è opportuno eseguire un'uretrografia, e, se necessario, una uretrocistoscopia. In ogni caso, in attesa della decisione terapeutica, è regola assicurare il drenaggio delle urine anche posizionando un catetere sovrapubico.

È preferibile eseguire questa manovra sotto controllo ecografico perché il trauma può avere dislocato la vescica dalla sua sede anatomica.

TRAUMI RENALI

Epidemiologia

I traumi renali costituiscono circa l'80% di tutti i traumi dell'apparato urinario e il 2-5% di tutti i traumi. Nella maggior parte dei casi si verificano in soggetti giovani e di sesso maschile.

I soggetti portatori di patologie renali, congenite (idronefrosi) o acquisite (tumori), sono predisposti a lesioni anche in seguito a traumi di modesta entità (cosiddetti "traumi rivelatori").

Eziopatogenesi

Più dell'80% delle lesioni renali fa seguito a **traumi chiusi di tipo contundente**, diretti all'addome, ai fianchi o alla regione lombare. Nella maggior parte dei casi il trauma è causato da incidenti stradali o sportivi o anche da cadute accidentali. La lesione renale è dovuta alla compressione dell'organo contro i corpi vertebrali o i loro processi trasversi oppure contro le coste, con particolare pericolo quando queste sono fratturate. Rari, ma piuttosto gravi, sono i **traumi chiusi da brusca decelerazione senza contusione**, quali quelli che fanno seguito a cadute dall'alto o a collisione di veicoli, per il frequente verificarsi della rottura o dello strappo del peduncolo vascolare (0,1% dei casi). In alcuni casi è possibile il verificarsi di una occlusione post-traumatica dell'arteria renale, in seguito a rottura della sola intima anelastica con integrità della siero muscolare del vaso. Questo porta alla formazione di lembo di intima per sua dissecazione da parte del flusso di sangue con conseguente trombosi del tronco principale o di un suo ramo di divisione. Il rimanente 20% delle lesioni renali si verifica in caso di **traumi penetranti**, quali ferite da punta e taglio o da arma da fuoco. Quasi sempre si tratta di lesioni gravi, sia per la natura del trauma sia per la frequente associazione (80% dei casi) con lesioni dei visceri addominali che possono mascherare e complicare ulteriormente il trauma renale.

Classificazione

In base all'entità della lesione, i traumi renali possono essere distinti come segue.

- **Traumi lievi:** rappresentano circa l'85% dei traumi renali e fanno sempre seguito a traumi "chiusi" di tipo contusivo. Sono definiti "lievi" perché richiedono solo una costante e attenta osservazione ma raramente l'esplorazione chirurgica. In base al quadro anatomico-patologico si distinguono:
 - ecchimosi;
 - ematoma subcapsulare (Fig. 19.1A);
 - lacerazione capsulare e corticale con ematoma perirenale.

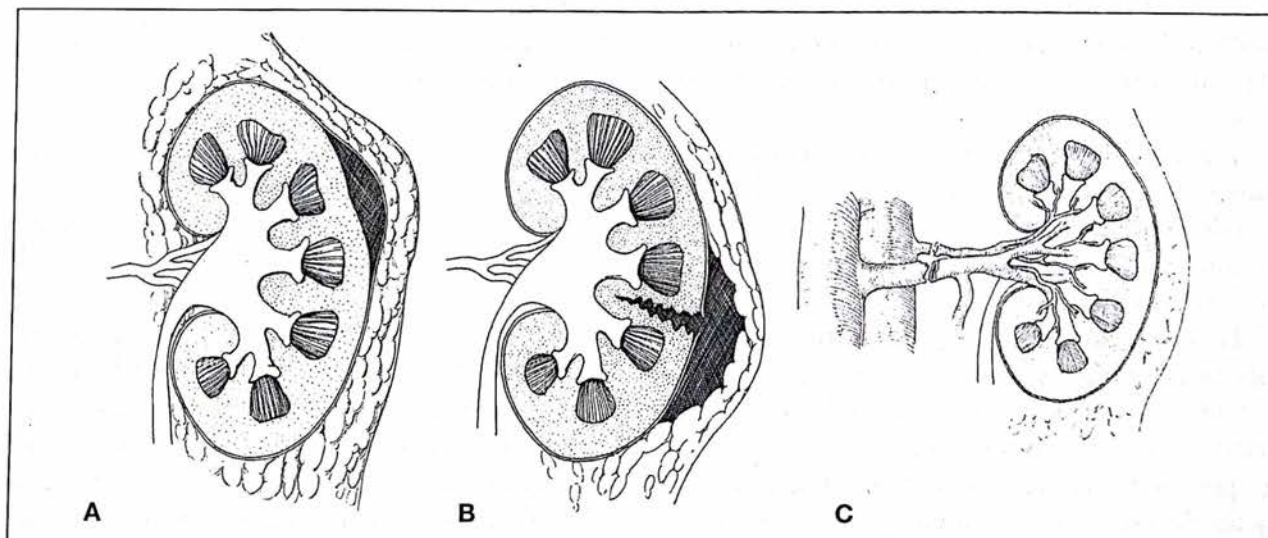


Figura 19.1 Traumi renali. (A) Ematoma subcapsulare. (B) Lacerazione profonda cortico-midollare. (C) Avulsione del peduncolo vascolare.

Tabella 19.1 Classificazione dei traumi renali

Grado	Descrizione
1.	Contusione o ematoma sottocapsulare in fase non espansiva. Assenza di lacerazioni
2.	Ematoma perirenale in fase non espansiva. Lacerazione corticale profonda meno di 1 cm senza stravaso urinario
3.	Lacerazione corticale profonda più di 1 cm senza stravaso urinario
4.	Lacerazione cortico-midollare sino ai calici o lesione segmentale dell'arteria o della vena renale o trombosi vasale
5.	Esplosione renale o avulsione del peduncolo

- **Traumi gravi:** rappresentano quasi il 15% dei traumi renali e sono il risultato dei traumi “penetranti” o di traumi “contusivi” imponenti. Sono definiti “gravi” perché richiedono quasi sempre l'esplorazione chirurgica e, talora, l'asportazione dell'organo leso. Si distinguono in:
 - lacerazione profonda cortico-midollare (Fig. 19.1B);
 - lacerazione del sistema collettore (pelvi e uretere);
 - lacerazione cortico-midollare e del sistema collettore;
 - distruzione o scoppio renale (lacerazioni multiple).
- **Lesioni vascolari:** rappresentano meno dell'1% dei traumi renali e sono provocate selettivamente da fenomeni di brusca decelerazione senza contusione. L'evento traumatico è basato sullo stiramento del peduncolo renale con il possibile verificarsi di:
 - trombosi acuta dell'arteria renale o di un suo ramo;
 - rottura del peduncolo vascolare (arteria, vena o ramificata);
 - avulsione del peduncolo renale (Fig. 19.1C).
 Sono difficili da diagnosticare perché non causano ematuria; richiedono sempre l'esplorazione chirurgica e, frequentemente, l'asportazione dell'organo.

Recentemente è stata proposta una classificazione dei traumi renali in 5 gradi in base alla gravità e alla tipologia della lesione (Tab. 19.1).

Sintomatologia

Qualora il paziente sia cosciente, la raccolta dell'anamnesi è il primo passo per una corretta diagnosi. È importante conoscere le modalità secondo cui si è verificato l'evento traumatico; indicatori di un probabile danno renale sono eventi che comportano rapide decelerazioni, quali cadute o incidenti d'auto o colpi diretti al fianco.

Il sintomo principale è costituito dall'**ematuria**, sia macro- che microscopica. Tale sintomo è la regola nei traumi “penetranti”, con rare eccezioni per quei traumi che interessano solo il sistema collettore. Circa il 68% dei traumi di tipo contusivo provoca ematuria mentre tale reperto è assente nei traumi da brusca decelerazione senza contusione. È importante sottolineare che il grado di ematuria non corrisponde all'entità della lesione.

Gran parte dei pazienti portatori di trauma renale presenta **dolore al fianco o all'addome**. Tuttavia, è raro il riscontro di pazienti con il classico “dolore renale”, essendo questo frequentemente mascherato dalla contemporanea presenza di lesioni degli organi addominali e/o di fratture.

Emorragie renali possono provocare fenomeni di **shock ipovolemico**. Il versamento ematico in retroperitoneo si associa frequentemente a ileo paralitico con **nausea** e **vomito** mentre il versamento in cavità addominale per rottura del peritoneo determina **distensione addominale** e **ipotimpanismo**.

È importante valutare la **presenza** o meno di **masse palpabili**, segno di voluminosi ematomi o urinomi: se tali masse vanno aumentando di volume o divengono pulsanti diviene necessario un immediato intervento chirurgico.

Infine, è importante valutare la *presenza di fratture delle ultime coste o delle vertebre toracolumbari*, per la frequente associazione di lesioni renali con tali traumi e la presenza di *ematomi o abrasioni al fianco*.

Complicanze

Le complicanze possono essere distinte in:

- **precoci**: oltre alla possibilità di sanguinamento dell'organo traumatizzato è possibile il verificarsi di ascessi perirenali e/o di fenomeni settici in caso di infezione di urinomi retroperitoneali. In tal caso è necessario un immediato drenaggio chirurgico;
- **tardive**: la formazione di cicatrici renali e perirenali può provocare lo sviluppo di ipertensione arteriosa, idronefrosi, pielonefrite o di formazione di calcoli per cui è fondamentale un attento follow-up clinico e strumentale con ecografia e con esami contrastografici come l'urografia o TAC spirale a strati sottili con ricostruzione delle vie urinarie. Lesioni del peduncolo vascolare possono esitare in fistole arterovenose.

Diagnosi

L'esame delle urine, con la valutazione della *presenza di ematuria micro- o macroscopica*, è fondamentale nel formulare il sospetto diagnostico di lesione renale. Nel paziente traumatizzato si definisce microematuria la presenza di 5 o più emazie per campo. Va, d'altro canto, ricordato che esiste un 2-10% di falsi negativi nei soggetti con trauma renale. La valutazione seriata dell'ematocrito consente di identificare e quantificare il sanguinamento e decidere circa la necessità o meno di un intervento chirurgico.

L'utilizzo di *metodiche di imaging* in caso di trauma renale è basata sul quadro clinico e sul meccanismo del trauma. Dal momento che la maggior parte dei traumi renali si risolve senza intervento chirurgico, molti sforzi sono stati fatti al fine di evitare pericolosi spostamenti del paziente, l'esposizione a radiazioni, il rischio di reazioni allergiche e le spese connesse alla esecuzione degli esami strumentali. Pazienti con microematuria senza segni di shock dopo un trauma chiuso solitamente non necessitano di indagini radiografiche. Queste sono, invece, obbligatorie in caso di macroematuria, microematuria accompagnata da shock o politraumi. In caso di traumi penetranti, in base alla posizione di ingresso o uscita dei corpi contundenti si stabilirà l'utilizzo o meno di indagini radiologiche, indipendentemente dall'ematuria.

L'*ecografia renale* è una metodica di facile esecuzione che solitamente rappresenta il primo tempo nella diagnostica per immagini dei traumi renali. È una metodica operatore-dipendente che può risultare di difficile interpretazione in caso di presenza di più traumi associati. L'ecografia renale permette di identificare lesioni renali senza però fornire informazioni a proposito della profondità delle stesse, della funzione o dello stato delle vie escrettrici del rene.

Ciononostante è stato dimostrato che garantisce una migliore sensibilità e specificità rispetto alla tradizionale urografia ev. nei traumi minori.

L'ecografia, inoltre, trova specifica indicazione nel follow-up delle lesioni renali lievi, di tipo contusivo, consentendo una valutazione non invasiva dell'evoluzione di eventuali ematomi intra- ed extrarenali.

L'*urografia endovenosa*, prima dell'avvento della TC, era considerata il primo e fondamentale esame nello studio di una sospetta lesione renale. Associata a lastre stratigrafiche, l'urografia permette un'appropriata valutazione diagnostica in circa l'85% dei casi di trauma renale. Essa, infatti, è in grado di mettere in evidenza eventuali alterazioni dei contorni renali da ematomi subcapsulari, rotture del parenchima renale o della via escrettrice con conseguente stravasamento del mezzo di contrasto, zone di scarsa perfusione da probabile lesione vascolare o, ancora, alterazioni dell'ombra dello psoas per la presenza di versamento ematico retroperitoneale.

La *tomografia computerizzata (TC)* con mezzo di contrasto è sicuramente la migliore indagine nella diagnostica dei traumi renali perché è in grado di evidenziare e definire in modo molto preciso la presenza e l'estensione della lesione renale, nonché l'eventuale associazione con lesioni degli

Tabella 19.2 Linee guida dell'Associazione Europea di Urologia per il management del paziente con trauma renale

- Pazienti stabili, trauma renale chiuso di grado 1-4: immobilità a letto, profilassi antibiotica, monitoraggio continuo dei parametri vitali fino a scomparsa dell'ematuria
- Pazienti stabili, trauma renale aperto di grado 1-3, dopo completo staging diagnostico: terapia d'attesa

Indicazioni per il trattamento chirurgico:

- instabilità emodinamica
- esplorazione chirurgica per traumi associati
- ematomi in fase espansiva o pulsatili identificati in corso di laparotomia
- traumi di grado 5
- riscontro occasionale di patologie renali che richiedono trattamento chirurgico

altri organi parenchimali. La TC risulta particolarmente importante in caso di lesioni a carico del peduncolo renale. Segno caratteristico di lesione arteriosa è lo spandimento di mezzo di contrasto in fase estremamente precoce dell'esame, mentre la presenza di un ematoma parailare che disloca le strutture dell'ilo può essere indicativo di danno alla vena renale. Recenti metodiche di *post-processing* tridimensionale ottenute mediante l'uso di TC spirale permettono una visualizzazione dell'asse vascolare simile a quella dell'arteriografia e capace di fornire indicazioni su complesse lesioni del parenchima renale (angio-TC).

L'uso dell'**arteriografia** nella diagnosi è attualmente molto limitato. Essa, tuttavia, è più specifica nel definire l'esatta localizzazione ed entità del danno vascolare e consente di confermare o confutare il sospetto di trombosi acuta dell'arteria renale nonché di rottura o avulsione del peduncolo vascolare. In casi particolari, la via percutanea angiografica è impiegata nel posizionamento di uno stent endovascolare in sede di flap di intima ostruente.

Prognosi

Con eccezione per quei traumi che richiedono la rimozione dell'organo, la prognosi dei traumi renali è buona. Fondamentale, nel raggiungere tale obiettivo, è un attento e prolungato follow-up.

Terapia

I **traumi lievi** generalmente non richiedono l'intervento chirurgico ma solo un'attenta e costante osservazione in quanto il sanguinamento tende ad arrestarsi spontaneamente grazie all'azione limitante e compressiva esercitata dalla fascia di Gerota. La presenza di un sanguinamento persistente, con cospicua e costante riduzione dell'ematocrito, invece, costituisce indicazione all'intervento chirurgico.

I **traumi gravi**, quali lacerazioni profonde cortico-midollari, rotture del sistema collettore e danni del peduncolo vascolare, invece, richiedono sempre l'intervento chirurgico. Lo stesso vale per i traumi "penetranti", in considerazione della loro frequente associazione con traumi addominali.

Le linee guida della Associazione Europea di Urologia sono indicate nella tabella 19.2.

La chirurgia risparmiatrice del rene deve essere tentata solo se l'obiettivo primario del controllo del sanguinamento è ottenuto facilmente e la quota di rene salvabile è significativa.

TRAUMI URETERALI

Eziopatogenesi

Per la sua particolare posizione anatomica l'uretere risulta essere ben protetto dai traumi esterni, ma facilmente vulnerabile in corso di interventi di chirurgia addomino-pelvica.

I traumi esterni sono responsabili del 25% delle lesioni dell'uretere. Si tratta nel 18% dei casi di traumi chiusi, caratteristici per lo più nei soggetti in età pediatrica data la iperestensibilità della colonna vertebrale, mentre il 7% è provocato da **agenti penetranti** (generalmente proiettili o lame) e spesso si associano a lesioni degli organi addominali.

Il rimanente 75% delle lesioni ureterali è dovuto a **traumi iatrogeni**. Le lesioni iatrogene dell'uretere, infatti, costituiscono una complicità di circa lo 0,51% degli interventi di chirurgia addomino-pelvica, con picchi del 10% per interventi particolarmente demolitori quali l'isterectomia radicale secondo Wertheim-Meigs o la resezione di tumori del retto secondo Miles, specialmente quando a tali interventi si associa la radioterapia. Nel 75% dei casi il tratto ureterale interessato è quello distale. Attualmente, comunque, le manovre chirurgiche ureteroscopiche rappresentano la più frequente causa di lesioni dell'uretere.

I **meccanismi patogenetici** possono essere diversi. La sezione o l'avulsione dell'uretere causano uno stravasamento di urine con conseguente formazione di urinomi che tendono a fistolizzare verso la cute o verso la vagina. Al contrario, la legatura, l'angolazione, il denudamento o la folgorazione dell'uretere determinano una stenosi con conseguente sviluppo di idroureteronefrosi.

Sintomatologia

Generalmente le sezioni dell'uretere si presentano dopo pochi giorni dall'intervento, con **perdita di urine attraverso la cute** (fistola uretero-cutanea) o **attraverso la vagina** (fistola uretero-vaginale). La conferma clinica di un'eventuale fistola può essere facilmente ottenuta iniettando in vena coloranti vitali quali il blu di metilene; se il liquido che fuoriesce dalla fistola diviene blu si tratta di urine. In caso di versamento di urine nella cavità peritoneale il paziente presenta spesso **fenomeni di peritonite** e di **ileo paralitico (peritonite urinosa)**. Le stenosi serrate spesso provocano, pochi giorni dopo l'intervento, **febbre** (38-39 °C) e **dolore al fianco** spesso associato, come per le classiche coliche renali, a **nausea e vomito**. Le substenosi, invece, sono generalmente asintomatiche o provocano, dopo alcune settimane, la comparsa di dolore al fianco di tipo gravativo per il lento sviluppo di idronefrosi.

Diagnosi

La principale indagine diagnostica è costituita dalla TC spirale con pose urografiche o, in alternativa, un'**urografia endovenosa**. In modo particolare la TC è in grado di mettere in evidenza, meglio rispetto alla tradizionale urografia, ritardi o esclusioni funzionali, stravasamenti di mezzo di contrasto al di fuori della via escretrice con la formazione di urinomi o di fistole, idroureteronefrosi secondarie a stenosi. La **ureteropielografia retrograda**, oggi, si esegue quasi esclusivamente in corso di intervento di risoluzione endoscopica della lesione, quale primo tempo della procedura allo scopo di valutare la lunghezza del tratto di uretere a valle della lesione, importante parametro nella programmazione della condotta terapeutica. L'**ecografia renale** può mettere in evidenza fenomeni di idronefrosi o presenza di eventuali urinomi. Per la sua semplicità e non invasività costituisce un valido esame nel follow-up di questi pazienti. La **scintigrafia renale**, infine, può essere utile nella valutazione della funzione di quei reni in cui una stenosi ureterale abbia provocato una massiva e inveterata idronefrosi, come pure nel valutare la funzione renale dopo un eventuale intervento chirurgico di correzione della lesione ureterale.

Prognosi

Se la lesione ureterale viene riparata precocemente i risultati sono eccellenti. Tuttavia, la riparazione di una lesione ureterale può comportare il ricorso a lunghi e difficili interventi ricostruttivi che richiedono notevole abilità ed esperienza.

Terapia

Le lesioni dell'uretere devono essere trattate appena diagnosticate in quanto tale condotta sembra fornire i migliori risultati. Lesioni ureterali minori di 2 cm con continuità dell'organo conservata possono essere trattate posizionando, per via endoscopica, un catetere ureterale autostatico nell'uretere danneggiato.

In caso di lesioni più lunghe di 2 cm o di fallimento del trattamento endourologico è necessario ricorrere a interventi ricostruttivi. Se le condizioni del paziente non consentono un immediato

Tabella 19.3 Terapia chirurgica delle lesioni ureterali

Sede	Intervento
Terzo prossimale	Uretero-ureteroanastomosi Transuretero-ureterostomia Ureterocalicostomia
Terzo medio	Uretero-ureteroanastomosi Transuretero-ureterostomia Lembo di Boari
Terzo distale	Reimpianto diretto Psoas hitch Cistoplastica secondo Blandy
Lesione completa	Interposizione ileale Autotrapianto

intervento ricostruttivo, è necessario posizionare una nefrostomia percutanea nel rene omolaterale allo scopo di drenare le urine e, quindi, salvaguardare la funzione renale.

Le procedure chirurgiche adottabili sono riassunte in tabella 19.3.

TRAUMI VESCICALI

Eziopatogenesi

Le lesioni della vescica fanno seguito, generalmente, a *traumi esterni di tipo contusivo*. Quando il trauma interessa la parte inferiore della parete anteriore dell'addome e la vescica è piena di urine è possibile che si verifichi la rottura intraperitoneale dell'organo. Più spesso la lesione vescicale è la conseguenza di fratture delle ossa pelviche che perforano l'organo. In tali casi la rottura è quasi sempre extraperitoneale. Meno frequenti ma possibili sono le *lesioni vescicali iatrogene*, in corso di interventi di resezione transuretrale, di riparazione di ernia inguinale o di interventi ginecologici demolitori.

Circa il 10% dei pazienti traumatizzati presenta un interessamento del tratto genitourinario e tra i traumi addominali che necessitano di chirurgia, nel 2% dei casi è interessata la vescica. I traumi vescicali chiusi comportano la rottura vescicale nel 67-86% dei casi; quelli penetranti nel 14-33% dei casi.

Sintomatologia

I traumi contusivi della regione addominale inferiore devono sempre far sospettare un'eventuale rottura intraperitoneale della vescica. Oltre al *dolore* nella sede del trauma il *paziente*, generalmente, *non riesce a urinare*. Posizionando un catetere uretrale si osserverà *macroematuria*. Se le urine sono infette si sviluppano rapidamente segni di peritonite.

Quando la rottura della vescica si associa a fratture delle ossa pelviche la manovra di compressione delle anche provoca crepitio e, soprattutto, dolore. Lo stravasamento di urine e sangue provoca spesso tumefazione della regione addominale inferiore, dolore e resistenza all'esplorazione digito-rettale. Anche in questo caso il paziente non riesce a urinare e, se cateterizzato, presenta macroematuria.

Diagnosi

La *cistografia retrograda e minzionale* è l'indagine principale nella valutazione del paziente con sospetto trauma vescicale. Innanzitutto la radiografia diretta dell'addome mette in evidenza eventuali fratture delle ossa pelviche. In caso di rottura intraperitoneale si osserverà uno stravasamento del mezzo di contrasto in peritoneo, mentre in caso di rottura extraperitoneale lo stravasamento non visualiz-

zerà la cavità addominale. È importante ottenere anche lastre minzionali perché possono mettere in evidenza uno stravasato del mezzo di contrasto non visualizzato durante la fase di riempimento. Prima di fare una cistografia retrograda è necessario verificare che non ci sia fuoriuscita di sangue dal meato uretrale esterno, segno di trauma uretrale. In questo caso, la cateterizzazione è controindicata. Se la cistografia dimostra il trauma vescicale, è buona regola eseguire un'**urografia** allo scopo di escludere concomitanti lesioni ureterali o renali. Nel paziente politraumatizzato, solitamente viene eseguita una **TC** che risulta dotata di buona capacità diagnostica se vengono eseguite scansioni dopo cateterizzazione e iniezione vescicale di m.d.c.

La cistoscopia è controindicata perché, oltre a essere resa difficoltosa dal notevole sanguinamento, provoca un ulteriore stravasato di fluidi.

Prognosi

La prognosi è buona se la lesione viene trattata precocemente e in modo adeguato. È importante attuare una valida copertura antibiotica in quanto eventuali infezioni costituiscono il principale rischio in questi pazienti.

Terapia

Lesioni minime possono essere riparate tenendo drenata la vescica per almeno 2 settimane mediante un catetere uretrale o una cistostomia sovrapubica. Lesioni più estese, invece, richiedono l'intervento chirurgico. In caso di rottura extraperitoneale conviene raggiungere la vescica per via extraperitoneale e riparare la lesione attraverso la vescica. In caso di rottura intraperitoneale, invece, è preferibile raggiungere la vescica per via laparotomica in modo da verificare l'eventuale presenza di lesioni associate degli organi addominali e riparare la lesione senza aprire ulteriormente la vescica.

TRAUMI URETRALI

Eziopatogenesi

I traumi dell'uretra si verificano quasi sempre in soggetti di sesso maschile, data la brevità dell'uretra femminile e in considerazione della minore frequenza con cui le donne vanno incontro a traumi perineali.

In base alla sede della lesione si distinguono lesioni dell'uretra posteriore e anteriore. Le **lesioni dell'uretra posteriore** interessano la porzione a monte del diaframma urogenitale e, in particolare, l'uretra membranosa, raramente l'uretra prostatica. Sono dovute prevalentemente a traumi contusivi e, pertanto, si associano frequentemente a fratture delle ossa pelviche. Le **lesioni dell'uretra anteriore**, invece, interessano la porzione di uretra a valle del diaframma urogenitale, cioè l'uretra bulbare o l'uretra peniena. Possono essere dovute in egual misura a traumi contusivi o penetranti o, ancora, essere dovute a manovre strumentali.

I **traumi dell'uretra posteriore** sono caratterizzati da un cospicuo versamento ematico negli spazi periprostato e perivescicale con possibile dislocazione del blocco prostatovescicale verso l'alto (Fig. 19.2A). I **traumi dell'uretra anteriore**, invece, sono caratterizzati da un cospicuo versamento ematico nei tessuti che circondano il corpo spongioso dell'uretra, cioè il pene, lo scroto e la parete addominale anteriore. In ogni caso il versamento resta confinato nella fascia di Colles (Fig. 19.2B).

Sintomatologia

Il quadro clinico di questi pazienti è caratterizzato da **impossibilità di urinare** e **presenza di sangue a livello del meato uretrale esterno**. Oltre a una corretta anamnesi circa la sede e il tipo di trauma, fondamentali sono l'esame obiettivo e l'esplorazione rettale. **Tumefazioni ed ematomi della regione pelvica**, specie se associati a fratture, dolore e dislocazione superiore della prostata all'esplorazione rettale, sono segni di lesioni dell'uretra posteriore. Al contrario, il reperto di **tumefazione ed ematoma scrotale**, con prostata normale all'esplorazione rettale è indice di lesione dell'uretra anteriore.

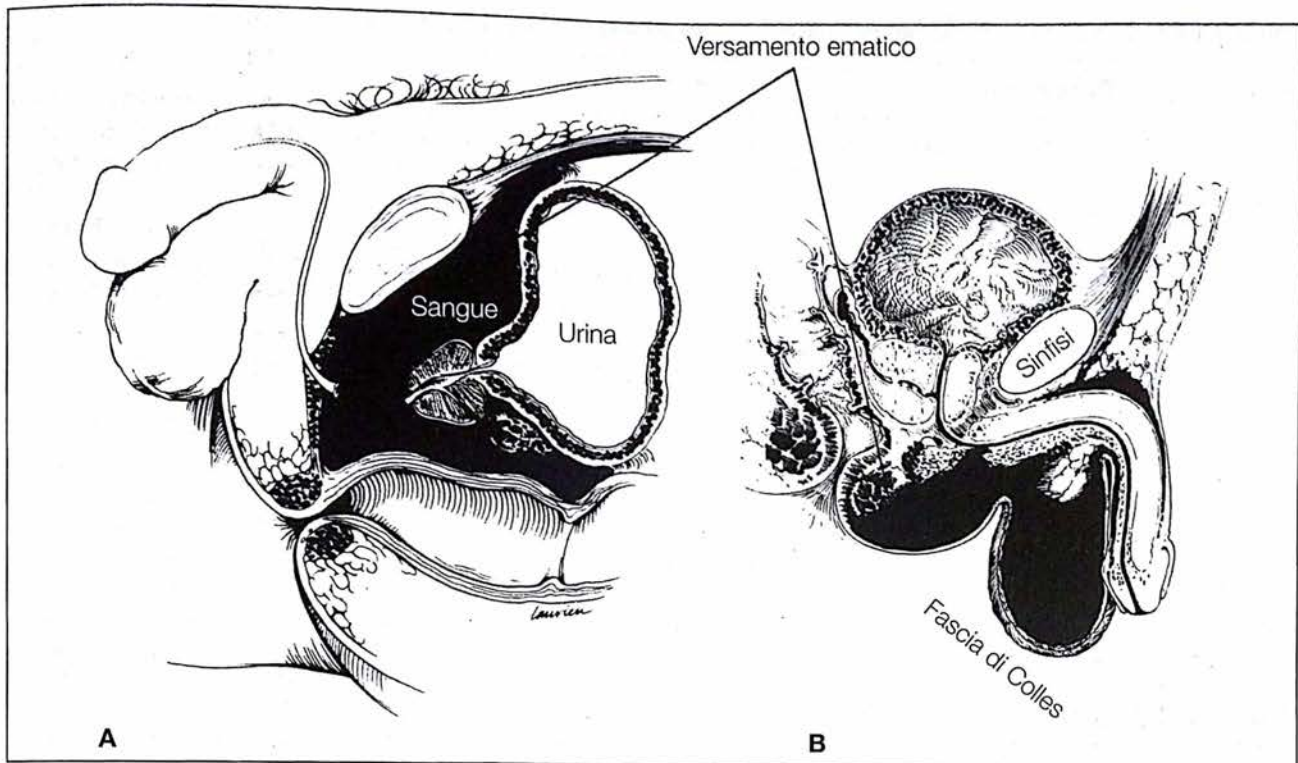


Figura 19.2 Traumi uretrali. (A) Trauma dell'uretra posteriore. (B) Trauma dell'uretra anteriore.

Diagnosi

In acuto, va sempre eseguita preliminarmente una radiografia in bianco della pelvi per evidenziare l'eventuale presenza di corpi estranei o di fratture del bacino. Quindi, una cistouretrografia minzionale in corso di urografia può permettere una corretta diagnosi: un eventuale stravasamento del mezzo di contrasto consente di mettere in evidenza la sede e l'estensione della lesione, importanti per programmare il trattamento. Alla **uretrografia retrograda** si ricorre tardivamente per valutare gli esiti a distanza della lesione, soprattutto quando il paziente è sintomatico con una **uroflussometria** indicativa per una stenosi. Si posiziona in uretra un catetere tipo Foley n° 12 o 14 Ch. con palloncino gonfiato in fossa navicolare con 1-2 cc di soluzione salina sterile. Si procede iniettando 20-30 ml di mezzo di contrasto non diluito e si scattano i radiogrammi facendo decubitare il paziente con una inclinazione di 30°.

Recentemente è stata proposta una nuova classificazione dei traumi uretrali sulla base della patogenesi e del quadro radiografico, che viene riportata nella tabella 19.4.

Prognosi

La prognosi per i traumi dell'uretra non è buona anche quando si adotta una corretta condotta terapeutica. Stenosi e infezioni sono complicanze piuttosto frequenti. Meno frequente ma possibile è l'impotenza da lesione del fascio neurovascolare.

Terapia

Il primo passo nel trattamento dei traumi dell'uretra è costituito dal posizionamento di una cistostomia sovrapubica, preferibilmente sotto controllo ecografico. Oggigiorno si tende a riparare chirurgicamente le lesioni dell'uretra appena diagnosticate. In caso di lesione dell'uretra peniena o bulbare è sufficiente il riallineamento dei due monconi su un catetere uretrale. In caso di lesione dell'uretra posteriore con dislocazione del blocco prostatovesicale, è necessario evacuare l'ematoma, riallineare i monconi su un catetere uretrale e, possibilmente, suturare il moncone dell'uretra posteriore con quello dell'uretra anteriore. Le complicanze sono costituite principalmente dall'infezione e dalla stenosi del tratto di uretra riparato. La tabella 19.5 riassume le opzioni terapeutiche in base alla gravità della lesione uretrale.

Tabella 19.4 Classificazione dei traumi uretrali

Grado	Descrizione
I	Lesione da stiramento. Allungamento dell'uretra senza stravasamento di m.d.c. all'uretrografia
II	Contusione. Uretrorragia; assenza di stravasamento all'uretrografia
III	Distruzione parziale dell'uretra posteriore o anteriore. Stravasamento di m.d.c. nella sede della lesione con visualizzazione dell'uretra prossimale o della vescica
IV	Distruzione completa dell'uretra anteriore. Stravasamento di m.d.c. nella sede della lesione senza visualizzazione dell'uretra prossimale o della vescica
V	Distruzione completa dell'uretra posteriore. Stravasamento di m.d.c. nella sede della lesione senza visualizzazione della vescica
VI	Distruzione completa o parziale dell'uretra anteriore con associata lesione del collo vescicale o della vagina

Tabella 19.5 Trattamento chirurgico dei traumi uretrali

Grado	Opzione terapeutica
I	Nessun trattamento
II/III	Trattamento conservativo (cateterizzazione uretrale o sovrappubica)
IV/V	Trattamento chirurgico open o endoscopico (immediato o differito)
VI	Riparazione immediata a cielo aperto

TRAUMI DEL PENE

Sono piuttosto rari. L'avulsione della cute che riveste il pene può avvenire in seguito a **strappo da cinte di macchinari**. L'immediata riparazione chirurgica consente di ottenere ottimi risultati. Lo stesso vale per la rottura di uno o entrambi i corpi cavernosi durante il coito. Nei casi in cui non si proceda alla riparazione chirurgica della lesione, è possibile che la guarigione spontanea di questa esiti in fibrosi con conseguente curvatura del pene in erezione o deficit erettile. Importante è valutare mediante uretrografia retrograda l'eventuale presenza di un simultaneo trauma dell'uretra che potrebbe complicare notevolmente tali lesioni.

TRAUMI DELLO SCROTO

Anche lo scroto può subire l'avulsione della cute a causa di un suo eventuale **impegno in macchinari**. Generalmente tali lesioni non interessano gli organi interni, ma richiedono tuttavia un pronto intervento chirurgico per evitare complicanze.

Traumi contusivi possono provocare ematomi scrotali in grado di causare problemi perché non si riassorbono facilmente e, di conseguenza, possono andare incontro a infezione.

TRAUMI TESTICOLARI

I traumi testicolari sono quasi sempre di **tipo contusivo**. Provocano dolore acuto con nausea e vomito. Si associano a ematomi dello scroto e possono essere diagnosticati agevolmente mediante **ecografia**. In caso di rottura può essere necessaria la riparazione chirurgica.

TRAUMI DELL'APPARATO UROGENITALE

Eziologia

Traumi chiusi: da compressione, da brusca decelerazione.
Traumi aperti: lame, proiettili.

Epidemiologia

10% di tutti i pazienti traumatizzati.
25% dei traumi addomino-pelvici.

TRAUMI RENALI

Classificazione

Lievi (85%): ecchimosi, ematoma subcapsulare, lacerazione capsulare e corticale con ematoma perineale.
Gravi (14%): lacerazione profonda cortico-midollare, lacerazione del sistema collettore (pelvi, uretere), distruzione o scoppio renale.
Lesioni vascolari (1%): trombosi acuta dell'arteria renale o dei suoi rami, rottura del peduncolo vascolare, avulsione vascolare.

Sintomatologia

Macro- o microematuria, dolore, shock ipovolemico.

Diagnosi

Indagini di laboratorio: esame delle urine, urografia endovenosa, TC, arteriografia, ecografia (controllo per traumi lievi o primo approccio).

Terapia

Traumi lievi: osservazione; se il sanguinamento è persistente o grave, è indicato l'intervento chirurgico.
Traumi gravi: intervento chirurgico.

TRAUMI URETERALI

Eziologia

Traumi penetranti (5%).
Iatrogeni (95%): interventi di chirurgia addomino-pelvica (isterectomia, amputazione del retto), manovre di chirurgia endoscopica.

Sintomatologia

Perdita di urine (fistole uretero-cutanee o uretero-vaginali), peritonite urinosa, ileo paralitico riflesso.
Stenosi serrate: febbre elevata, dolore al fianco tipo colica renale, nausea, vomito.

Prognosi

Buona in caso di intervento precoce. Lesioni inveterate possono risultare estremamente impegnative.

Terapia

Trattamento precoce: <2 cm: posizionamento di catetere ureterale per via endoscopica; >2 cm (o dopo il fallimento del tentativo endoscopico): ricostruzione ureterale. Lesioni molto ampie: interposizione di ansa ileale, autotrapianto renale.

TRAUMI DELLA VESCICA

Eziologia

Traumi contusivi, traumi penetranti, iatrogeni: interventi di chirurgia addomino-pelvica complicata, chirurgia endoscopica (elettroresezione transuretrale).

(segue)

(continua)

Sintomatologia

Dolore, impossibilità di mingere, macroematuria.

Diagnosi

Cistografia retrograda e minzionale, urografia endovenosa.

Prognosi

Buona.

Terapia

Lesioni minime: posizionamento di catetere uretrale o di cistostomia sovrapubica di minima per almeno 2 settimane.

Lesioni estese: intervento chirurgico.

TRAUMI DELL'URETRA

Eziologia

Più frequentemente traumi contusivi perineali o pelvici, meno frequentemente traumi penetranti iatrogeni: manovre endoscopiche.

Classificazione

Traumi dell'uretra anteriore, traumi dell'uretra posteriore.

Sintomatologia

Uretrorragia, dolore, impossibilità di mingere.

Versamento ematico: spazio periprostatico e perivescicale (traumi dell'uretra posteriore); circoscritto dalla fascia di Colles (traumi dell'uretra anteriore).

Diagnosi

Urogenitale.

CARCINOMA UROTELIALE: TUMORI DELLA PELVI RENALE, DELL'URETERE E DELLA VESCICA

S. Palazzo, G.A. Saracino, V. D. Ricapito

TUMORI UROTELIALI DELLA PELVI RENALE E DELL'URETERE

Epidemiologia

I tumori uroteliali del bacinetto renale e dell'uretere rappresentano il 5-7% delle neoplasie delle vie urinarie. I tumori ureterali sono i meno frequenti: la loro *incidenza è pari a 1/4 dei tumori della pelvi*. Complessivamente l'incidenza per anno nella popolazione è stimata tra 0,6 e 1,1 casi/100000. Si riscontrano più frequentemente nel sesso maschile con un rapporto di 2:1 e sono bilaterali nel 3% dei casi. Il picco maggiore d'incidenza è nella 6ª decade.

I tumori ureterali e della pelvi renale sono parte di un processo neoplastico multifocale della mucosa uroteliale. Nel 30-50% dei casi, infatti, si associano a neoplasie uroteliali o carcinoma *in situ* di altri distretti delle vie urinarie (soprattutto la vescica).

Eziologia

Queste neoplasie, che nel 90% dei casi *hanno origine dalle cellule dell'epitelio di transizione*, hanno in comune alcuni fattori eziologici con le neoplasie uroteliali a localizzazione vescicale o uretrale. Malgrado questa comune eziologia, la minore incidenza dei tumori dell'alta via escrettrice può essere spiegata dal fatto che in tale sede viene a mancare uno dei fattori favorenti la cancerogenesi e cioè la stasi urinaria, la quale determina un prolungato tempo di contatto tra il fattore cancerogeno e l'urotelio, come accade per la vescica.

Il *reflusso vescico-ureterale*, in pazienti affetti da tumori uroteliali della vescica, sembra rappresentare un fattore di maggior rischio per lo sviluppo di tumori dell'alta via escrettrice. Rimane controversa l'ipotesi sulla possibilità che una neoplasia uroteliale dell'alta via escrettrice possa determinare una neoplasia vescicale per esfoliazione e impianto di proprie cellule neoplastiche in vescica. Appare più verosimile l'ipotesi che questi tumori abbiano un'origine multifocale per azione di un comune carcinogeno in grado di provocare una condizione diffusa a tutto l'urotelio di suscettibilità allo sviluppo di neoplasie che prende il nome di "instabilità" uroteliale.

Tre sono i fattori eziologici che, da studi epidemiologici, sembrano coinvolti nei processi di tumorigenesi: la *nefropatia dei Balcani* (che aumenta di cento volte il rischio rispetto alla popolazione normale), l'*assunzione cronica di fenacetina*, la *malattia del piede nero*.

La *nefropatia dei Balcani* (o nefropatia endemica) è una nefropatia tubulo-interstiziale caratterizzata da cospicua atrofia concentrica dell'uretere e della corteccia renale. Anomalie familiari metaboliche o l'esposizione a tossici ambientali (vegetali, funghi, virus) determinano la costante perfusione renale di tossine ad azione cancerogena, con conseguente sviluppo della neoplasia.

La *cronica assunzione di fenacetina* a scopo analgesico, invece, determina una caratteristica nefropatia chiamata capillarosclerosi che si associa al rischio aumentato di neoplasia.

Anche la *malattia del piede nero* sembra favorire lo sviluppo dei tumori dell'alta via. Questa è una malattia endemica del circolo periferico, causata dall'elevato quantitativo di arsenico presente nell'acqua ricavata dai pozzi artesiani.

Anche la componente ereditaria gioca un ruolo nello sviluppo di questi tumori: è stato, infatti,

dimostrato un rischio 10 volte maggiore nelle famiglie affette da carcinomi ereditari non polipomatosici del colon.

Le **infezioni croniche** e la **litiasi renale**, infine, costituiscono un fattore di rischio generico per lo sviluppo delle rare forme squamose (10% degli istotipi).

Poco studiate sono le anomalie cariotipiche connesse ai tumori dell'alta via, che, peraltro, non sembrano differire da quelle messe in evidenza nei tumori vescicali. Tra le principali anomalie genomiche dimostrate sono di particolare importanza quelle che interessano i siti 1q, 5q, 14q, 1p, 8p. Sono anche frequenti trisomie dei cromosomi 7 e 20 e la perdita intera o parziale del cromosoma 9.

Anatomia patologica

Il 90% dei tumori della pelvi renale e dell'uretere ha la caratteristica dell'istotipo a "cellule di transizione". **Macroscopicamente** le neoplasie a cellule transizionali si presentano in forma papillare e, meno frequentemente, come forme solide a tendenza infiltrante. La presenza di maggiore o minore differenziazione cellulare permette di classificarle in tre gradi istologici, progressivamente più indifferenziate e, quindi, clinicamente più aggressive.

La neoplasia si estende inizialmente per contiguità andando a invadere il parenchima renale e le strutture circostanti. Per via linfatica, va a interessare i linfonodi ilari, paraortici o paracavali e i linfonodi pelvici. I tumori delle alte vie urinarie metastatizzano più frequentemente per via ematogena in ordine di frequenza a fegato, polmoni e ossa.

Per la stadiazione clinica e anatomo-patologica delle neoplasie dell'alta via escrettrice viene utilizzato il **sistema TNM** (Tab. 20.1).

Sintomatologia

La maggior parte dei pazienti (80%) presenta **ematuria** micro- o macroscopica come sintomo iniziale. In alcuni casi, l'ematuria si può associare a dolore sordo al fianco e a dolore di tipo colico in caso di passaggio di coaguli (30% dei casi). Nel 10-15% dei casi la lesione può essere del tutto asintomatica. Nei pazienti con malattia avanzata si riscontra presenza di massa addominale o al fianco, dolore osseo e dimagrimento.

Tabella 20.1 Classificazione delle neoplasie dell'alta via escrettrice secondo il sistema TNM

T	Tumore primitivo
Tx	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Non segni di tumore primitivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Carcinoma papillare intraepiteliale
T1	Carcinoma papillare che invade il connettivo sottoepiteliale
T1a	a infiltrazione focale
T1b	a infiltrazione massiva
T2	Invasione della tonaca muscolare
T3	Invasione del grasso periureterale e peripelvico o del parenchima renale
T4	Invasione degli organi adiacenti o, attraverso il rene, del grasso perirenale
N	Linfonodi locoregionali
Nx	I linfonodi regionali non possono essere definiti
N0	Non vi sono metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in un solo linfonodo di dimensione massima <2 cm
N2	Metastasi in un unico linfonodo >2 cm ma <5 cm o linfonodi multipli <5 cm
N3	Metastasi in un linfonodo >5 cm di dimensione
M	Metastasi a distanza
Mx	La presenza di metastasi a distanza non può essere accertata
M0	Non vi sono segni di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza

Diagnosi

L'**urografia** rappresenta l'esame di base per la diagnosi di questi tumori: infatti, consente di mettere in evidenza difetti di riempimento di aspetto irregolare localizzati nei calici, nella pelvi renale o nell'uretere. In caso di infiltrazione del parenchima renale, i calici possono apparire amputati. In alcuni casi, le indagini radiologiche possono essere completate da una **pielografia ascendente** e dalla **citologia con brushing** (strofinamento con apposita sonda ureterale per l'ottenimento di campioni cellulari esfoliati), quando le immagini urografiche non sono sufficientemente dettagliate o in caso di rene non funzionante.

L'**ecografia** riveste un ruolo secondario, rivelandosi, tuttavia, utile nella diagnosi differenziale delle immagini di minus urografiche delle alte vie urinarie. La neoplasia della pelvi renale si identifica solitamente come una massa distinta, solida, ipoecogena, separata dall'iperecogeno complesso centrale, molto diversa, per esempio, dall'immagine di un calcolo pielico, che, visualizzato come minus all'urografia, presenta ben altre caratteristiche ecografiche (immagine iperecogena, dotata di cono d'ombra posteriore).

L'avvento dell'**ureterorenoscopia**, con strumenti flessibili di piccolo calibro, ha notevolmente facilitato l'approccio diagnostico a queste neoplasie consentendo sia la diretta visualizzazione della lesione e il prelievo di tessuto per una conferma istopatologica, sia il trattamento, se sono di piccole dimensioni, mediante fotocoagulazione laser o elettroresezione con un'ansa elettrica.

Va sottolineato che circa l'85% di queste neoplasie, al momento della prima diagnosi, si presenta in forma papillare. Nel 50% dei casi, l'istopatologia evidenzia un'invasione profonda della parete pielica o ureterale. Pertanto, la stadiazione clinica dell'estensione locoregionale non può prescindere dall'esecuzione di una **TC addomino-pelvica**. Tale metodica, pur non garantendo grande potere discriminativo tra forme localizzate (Ta e T1) e forme localmente avanzate (T2), raggiunge una buona sensibilità per la diagnosi di tumori ad alto stadio (T3 e T4).

Prognosi

È strettamente correlata all'estensione locoregionale della neoplasia. La **sopravvivenza** a 5 anni varia dal 60% per i tumori Ta-T1 al 25% per le forme invasive. È possibile una lesione bilaterale metacrona (recidiva nell'uretere o nella pelvi renale controlaterale dopo il primo intervento) nel 3-5% dei casi.

Le recidive vescicali si presentano solitamente dopo 5-15 mesi dalla comparsa del tumore dell'alta via escrettrice. La multifocalità della neoplasia, lo stadio patologico, il sesso femminile e un trattamento chirurgico che non preveda l'asportazione del moncone distale dell'uretere sono i fattori predittivi di una ripresa vescicale della malattia.

Terapia

Il trattamento di questi tumori è rappresentato dalla **nefroureterectomia** con asportazione di un segmento della parete vescicale dove sbocca il meato ureterale. Questo atteggiamento chirurgico particolarmente aggressivo è giustificato da un'elevata incidenza (pari al 30% dei casi) di recidive sul moncone ureterale residuo quando l'uretere non è completamente rimosso.

Tale procedura può essere eseguita utilizzando una varietà di accessi o di combinazioni di accessi chirurgici. Solitamente si esegue un taglio lombotomico sottocostale per l'esposizione del rene e una incisione bassa, mediana o pararettale per l'isolamento e l'escissione dell'uretere. Un'alternativa a questo approccio è quella di combinare un primo tempo endoscopico con distacco della porzione terminale dell'uretere dalla vescica con un tempo a cielo aperto per l'asportazione dello stesso uretere e del rene. Esistono però dubbi sollevati a proposito dell'efficacia di questo secondo approccio, poiché numerosi Autori hanno dimostrato un maggior tasso di recidive in questa popolazione di pazienti.

Recentemente è stato introdotto anche l'approccio laparoscopico per questo tipo di intervento chirurgico. I primi dati a nostra disposizione dimostrano risultati in termini di sopravvivenza sovrapponibili a quelli della chi-

rurgia open qualora si effettui l'asportazione di tutto l'uretere compreso un segmento di parete vescicale. I vantaggi della metodica sono rappresentati da minimizzazione della ferita chirurgica, ridotto sanguinamento intraoperatorio, ridotta assunzione di analgesici, ileo paralitico postchirurgico e ospedalizzazione più brevi. Gli svantaggi: procedura chirurgica più prolungata, possibile sanguinamento dalle porte di ingresso dei trocar operatori.

Per tumori del terzo distale dell'uretere può essere eseguita solo la rimozione del segmento ureterale interessato, del segmento ureterale posto a valle della lesione (comprendendo l'asportazione della mucosa vescicale perimeatale e dell'uretere intramurale) ed effettuando, dopo esito negativo dell'esame istologico estemporaneo dei margini chirurgici dei segmenti resecati, un reimpianto ureterale in vescica, che prende il nome di uretero-neocistostomia.

Le procedure conservative *nephron-sparing* sono state inizialmente utilizzate in casi obbligati (pazienti monoreni, neoplasie bilaterali). Le esperienze accumulate hanno dimostrato un tasso di recidiva locale variabile tra il 7 e l'11% nelle diverse casistiche oggi esistenti. Il grado di malignità basso e la sede distale del tumore sembrano essere i 2 fattori di prognosi favorevole più importanti.

Lo sviluppo dell'ureterorenoscopia ha consentito, negli ultimi anni, un approccio di tipo endourologico alle neoplasie di pelvi e uretere. Tale procedura è riservata a pazienti con funzionalità renale ridotta, patologie bilaterali o a elevato rischio di bilateralità (nefropatia dei Balcani), importanti comorbidità, patologie di basso grado e a bassa invasività potenziale. I tumori della pelvi renale trattati endoscopicamente recidivano nel 13-100%; quelli dell'uretere nel 15-71%. Le progressioni sono rare.

Il follow-up di questi pazienti deve essere estremamente accurato almeno nei primi 5 anni dal primitivo intervento. Nella terapia delle forme localmente invasive e di quelle metastatiche un ruolo preminente è svolto dalla chemioterapia sistemica. Gli schemi più frequentemente adottati sono quelli utilizzati per il trattamento del carcinoma vescicale.

NEOPLASIE DELLA PELVI RENALE E DELL'URETERE

Epidemiologia

Poco frequenti (5%).

5^a-7^a decade.

M/F = 2-3:1.

Eziologia

Fumo (3-4 naftilamine), anilina, nefropatia balcanica, abuso di fenacetina, precedente urografia con thorotrast (anni Venti).

Cofattori: infezioni croniche.

Anatomia patologica

90% a cellule di transizione.

9% a cellule squamose.

1% adenocarcinomi.

MO: a cellule transizionali:

- forme superficiali;
- forme infiltranti;
- 3 gradi (G1-3) a seconda della differenziazione.

Metastasi: polmoni, ossa, fegato.

Sintomatologia

Ematuria (micro- o macroscopica), dolore, idronefrosi; sintomi generali di neoplasia nelle forme avanzate; sintomi dovuti alle localizzazioni metastatiche.

(segue)

(continua)

Diagnosi

Laboratorio: esame urine (micro- o macroematuria), anemia normocromica normocitica, citologia urinaria, citologia urinaria diretta con *brushing* ureterale.

Strumentale: ecografia, urografia endovenosa, nefroscopia percutanea, pielografia retrograda, ureterorenoscopia, scintigrafia ossea, TC/RM.

Prognosi

Ta-1: sopravvivenza del 60% dopo 5 anni dalla diagnosi.

T2-4: sopravvivenza del 25% dopo 5 anni dalla diagnosi.

Terapia

Nefroureterectomia radicale.

T4, metastasi linfonodali e/o a distanza: palliativa con chemioterapia e/o radioterapia.

TUMORI DELLA VESCICA**Epidemiologia**

La vescica rappresenta il più comune sito d'insorgenza dei tumori dell'apparato urinario. Per l'**elevata incidenza, i tumori vescicali sono situati al quarto posto tra le neoplasie più frequenti nell'uomo** (circa il 9% del totale) **e al quinto nella donna** con un'incidenza comparabile a quella del cancro dell'ovaio. Nell'ambito dei tumori d'interesse urologico il tumore vescicale rappresenta per frequenza la seconda neoplasia dopo l'adenocarcinoma della prostata, con un rapporto maschi/femmine di circa 4:1. Interessa soprattutto **soggetti dalla 5ª alla 8ª decade di vita** (oltre i 2/3 dei casi si manifesta oltre i 65° anno di vita) e si osserva maggiormente nei **paesi industrializzati** dell'Europa e del Nord America, mentre con minor frequenza in Asia e nei paesi del terzo mondo. In Egitto, invece, dove prevale l'istotipo squamoso a eziologia parassitaria (*Schistosoma*) il cancro vescicale è uno dei tumori più frequenti. L'incidenza è in aumento con l'allungamento della vita media della popolazione, mentre **sono in sensibile diminuzione i casi in fase avanzata**, così come il tasso di mortalità. Questo trend sembra essere determinato dalla **sensibilizzazione della popolazione generale alla prevenzione dei fattori cancerogeni** (fumo di sigaretta, rischio professionale, fattori dietetici, esposizione a radiazioni ionizzanti, infezioni croniche) e al diffuso miglioramento della diagnosi e del trattamento precoce e del tumore vescicale. In Italia il cancro vescicale ha un'incidenza di circa 20/100 000 abitanti/anno e una mortalità di circa 3000 soggetti/anno (3% dei decessi per neoplasia).

Eziologia

Tra i fattori collegati allo sviluppo delle neoplasie vescicali vi sono il **fumo di sigaretta** (idrocarburi derivati dalla combustione a elevata temperatura del tabacco), l'**esposizione professionale a sostanze chimiche**, l'**abuso di analgesici**, i **fattori dietetici**, la **radioterapia** e gli **agenti chemioterapici**.

Per quanto concerne il rischio professionale va ricordata l'esposizione all'**anilina** (amina aromatica), colorante usato nella preparazione delle vernici, della gomma e nella conciatura delle pelli, che viene associata in oltre la metà dei casi di pazienti con tumore vescicale.

Il passaggio della cellula uroteliale allo stadio neoplastico avviene per stadi. Il primo passo è rappresentato dall'**iniziazione**, dovuta all'azione diretta e, probabilmente, combinata di diversi carcinogeni per lungo tempo. Il secondo stadio è quello della **promozione** che può realizzarsi anche a distanza di tempo dalla prima. Questo ulteriore passaggio conduce alla progressione della malattia neoplastica, che inizialmente è locale con successiva formazione di metastasi a distanza. È ormai noto che vi sono alterazioni genetiche responsabili dello sviluppo e

della proliferazione delle cellule tumorali di origine uroteliale. Fenomeni di amplificazione e/o delezione sono stati ampiamente dimostrati in studi sperimentali sia su linee cellulari di tumore uroteliale sia su tumori primitivi umani. Questi fenomeni molecolari di tipo quantitativo insieme ad alterazioni geniche di tipo qualitativo (mutazioni) sono gli artefici nello sviluppo della cellula tumorale. Tra i numerosi oncogeni coinvolti nei processi di tumorigenesi ricordiamo i protooncogeni *H-ras*, *C-erb*, *B-2/neu*. I **protooncogeni *H-ras*, *C-erb*, *B-2/neu*** sarebbero coinvolti nell'attivazione di processi mitotici, mentre il gene *myc* avrebbe un ruolo determinante nella regolazione della trascrizione del DNA cellulare. Pur non essendo ancora perfettamente chiara la funzione del gene *myc* nella storia biologica del tumore vescicale, la sua presenza è un indicatore di proliferazione cellulare.

Recentemente è stato osservato, dall'analisi cromosomica dei frammenti istologici di neoplasie vescicali superficiali, che la **perdita del braccio lungo del cromosoma 9** rappresenta un evento frequente specie nelle neoplasie di tipo papillare. Inoltre, l'inattivazione del gene soppressore della proteina p53 e la perdita di alleli del cromosoma 17 determinano un'elevata probabilità di progressione tumorale.

Questi dati hanno portato a formulare una nuova teoria della tumorigenesi delle neoplasie vescicali, che non seguirebbe un'unica via di alterazioni molecolari successive come ipotizzato per i tumori del colon-retto, ma almeno due vie molecolari. La prima, che porta alla formazione di neoplasie superficiali e di basso grado, deriva da un'inattivazione di geni soppressori della tumorigenesi non ancora caratterizzati ma presenti sul braccio corto del cromosoma 9. La seconda via molecolare, che porta allo sviluppo del carcinoma *in situ* o delle forme rapidamente invasive e di alto grado, è caratterizzata dall'inattivazione del gene della proteina regolatrice del ciclo cellulare p53 situato sul braccio corto del cromosoma 17.

Anatomia patologica

I tumori vescicali hanno origine per la maggior parte da cellule epiteliali e in piccola parte da cellule connettivali. Tra i tumori di **origine epiteliale** l'istotipo a cellule transizionali è il più frequente, costituendo il 90-95% di tutti i tumori vescicali. **Macroscopicamente** la lesione può assumere una conformazione papillare (70% dei casi) con uno sviluppo prevalentemente esofitico endovescicale, oppure nodulare (10%), sessile (10%) o misto (10%). La neoplasia può essere singola o multipla. L'architettura cellulare varia a seconda del rapporto tra le cellule, tra nucleo e citoplasma, tra i piani cellulari profondi e la membrana basale. **Istologicamente**, infatti, un tumore papillare della vescica può essere classificato in gradi differenti in ragione delle sue caratteristiche citoistologiche paragonate a quelle di un urotelio normale. L'urotelio normale è costituito da non più di 7 strati di cellule transizionali, con 3 tipi cellulari riconoscibili e orientati nell'architettura: basali, intermedi, superficiali (cupoliformi). La gradazione citoistologica delle neoplasie uroteliali della vescica si basa sulla classificazione di Mostosi, adottata nel 1973 dall'OMS, che riconosce il papilloma uroteliale, il papilloma invertito, il carcinoma uroteliale nei suoi gradi (1, 2, 3) (Figg. 20.1 e 20.2), il carcinoma *in situ* (Tab. 20.2). Le

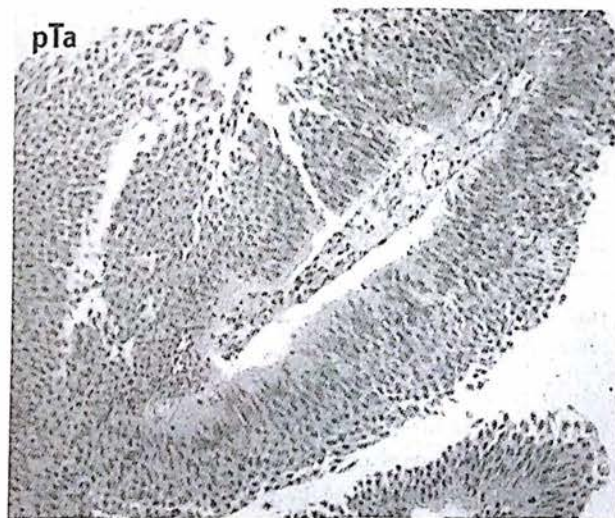


Figura 20.1 Carcinoma uroteliale papillare Ta grado I.

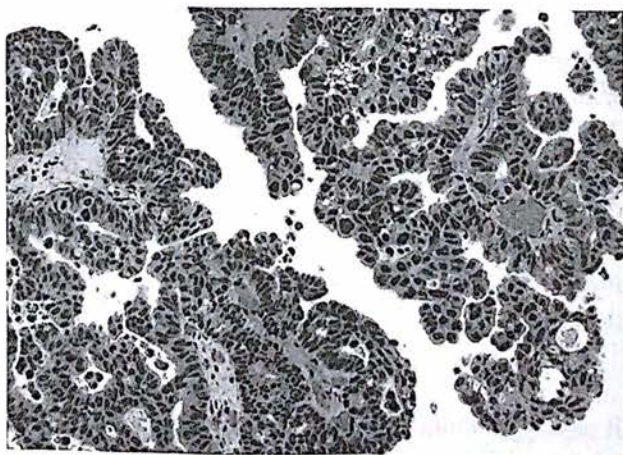


Figura 20.2 Carcinoma uroteliale grado 3.

Tabella 20.2 Classificazione citoistologica delle neoplasie uroteliali della vescica

	Strati cellulari	Cellule superficiali	Dimensioni nuclei	Ipercromasia nucleare
Papilloma	Non più di 7	Presenti e piccole	Normali	Assente
Carcinoma Grado 1	Maggiore di 7	Presenti e piccole	Poco aumentate	Occasionale
Carcinoma Grado 2	Molto aumentati	Variabili	Aumentate	Moderata
Carcinoma Grado 3	Numerosissimi	Assenti	Aumentate	Notevole

successive classificazioni, finalizzate a una più precisa definizione della prognosi, non hanno apportato significativi miglioramenti, tanto che la classificazione dell'OMS resta la più utilizzata.

Il **carcinoma in situ (CIS)** si differenzia nettamente dai tumori papillari per caratteristiche istopatologiche ed evoluzione biologica. Macroscopicamente è una lesione tumorale piana; istologicamente ha origine dall'epitelio di transizione, non invade la membrana basale ed è caratterizzato dalla presenza di cellule a elevati caratteri di malignità (elementi cellulari notevolmente anaplastici in tutto lo spessore dell'epitelio con abbondanti figure mitotiche). Può essere distinto in due sottogruppi:

1. CIS **primario**: non associato ad altri tumori delle vie urinarie, dopo un tempo variabile in oltre la metà dei casi può evolvere in forma infiltrante;
2. CIS **concomitante**: viene scoperto contemporaneamente ad altri tumori papillari, per lo più di grado elevato (G2-G3).

Altri istotipi meno comuni sono il carcinoma epidermoide o di tipo squamoso (2-10% dei casi) e l'adenocarcinoma (3%). Il **carcinoma di tipo squamoso** presenta un epitelio di tipo cheratinizzato (con frequente riscontro di "perle cornee" e di aree di necrosi cellulare) ed è spesso caratterizzato da un ricco infiltrato linfocitario. È comunemente associato a cistiti croniche (ricordiamo quelle da schistosomi), litiasi, cateterismo permanente, diverticolosi vescicale, schistosomi e inveterata abitudine al fumo di sigaretta. L'**adenocarcinoma** può originare dai residui cellulari dell'uraco con frequente localizzazione a livello della cupola vescicale. Frequente è il riscontro su vesciche affette da estrofia. Esistono, tuttavia, adenocarcinomi della vescica non a derivazione uracale o da estrofia.

Tra le forme a derivazione connettivale ricordiamo il **sarcoma** (frequente in età pediatrica il morfotipo "botrioide"), sovente a prognosi infausta sia per l'elevata tendenza alle recidive locali dopo chirurgia radicale sia per la scarsa sensibilità alla radioterapia e alla chemioterapia.

Sintomatologia

Il sintomo iniziale più comune di una neoplasia vescicale è l'**ematuria macroscopica**, di solito non accompagnata da altri sintomi e intermittente. Raramente l'ematuria è solo microscopica e riscontrata occasionalmente in un esame delle urine. In circa un terzo dei pazienti si associa una **sintomatologia disurica persistente** (urgenza minzionale, bruciore alla minzione, pollachiuria, tenesmo), specie nelle forme che interessano estesamente la vescica come nei tumori invasivi o nel carcinoma *in situ*. Se la neoplasia infiltra uno o entrambi i meati ureterali può comparire **dolore al fianco** per la presenza di idroureteronefrosi. Gli stadi avanzati della neoplasia sono accompagnati da sintomi generali quali **perdita di peso, astenia e febbre**.

Diagnosi

Di fronte a un paziente con ematuria e nel sospetto di una neoplasia vescicale, si eseguono questi accertamenti.

Esame citologico delle urine, che viene effettuato sulle urine del mattino, per tre giorni consecutivi. È un esame non invasivo, accurato per la diagnosi di neoplasie di alto grado ma non per le neoplasie di basso grado. Per questo motivo, la negatività del risultato dell'esame non esclude l'esistenza di un tumore vescicale. La sua positività suggerisce l'esecuzione di un'uretrocistoscopia e

di eventuali biopsie di mucosa vescicale, anche quando l'ecografia vescicale e l'Rx urografia ev risultino negative. Il basso valore diagnostico della citologia urinaria sui tumori di basso grado e la "osservatore-dipendenza" dell'esame, ha spinto verso la messa a punto di test urinari più sensibili e di più oggettiva interpretazione, basati sul rilievo con metodiche immunoenzimatiche di proteine urinarie cancro specifiche (BTA test per il *bladder tumor antigen*; NMP22 test per la *urinary nuclear matrix protein*). Tali test, da soli o in associazione con la citologia urinaria, incrementano il potere predittivo positivo e negativo della diagnostica sulle urine, pur non raggiungendo livelli di affidabilità diagnostica tali da poter sostituire l'imaging e la cistoscopia.

L'**ecografia renale e vescicale** permette di escludere l'origine renale dell'ematuria e di mettere in evidenza eventuali tumori vescicali. Si possono osservare lesioni di diametro uguale o superiore a 0,5 cm; inoltre, è possibile valutare la sede, il numero e le dimensioni delle lesioni, l'aspetto della parete vescicale e degli ultimi centimetri delle vie escrettrici superiori. Le lesioni vegetanti si presentano come immagini ecogene che aggettano nel lume vescicale, senza cono d'ombra posteriore. I carcinomi infiltranti la parete a tutto spessore, oltre a provocare un'alterazione dell'eco-struttura parietale, si accompagnano a un ispessimento della parete, spesso associato a rigidità.

L'**urografia** consente di valutare l'eventuale presenza di immagini di minus del lume vescicale con o senza rigidità della parete, eventuali dilatazioni della via urinaria a monte per ostruzione causata da infiltrazione o compressione neoplastica del meato ureterale. Con l'urografia vengono bene evidenziate lesioni vescicali uguali o superiori a 0,5 cm. Tuttavia, con questa metodica le pareti vescicali meglio esplorabili sono quelle laterali e la posteriore, mentre la regione del trigono, del collo e la parete anteriore risultano più difficilmente valutabili. Tale metodica aggiunge anche utili informazioni sulla funzionalità renale, sulla morfologia generale di tutta la via escrettrice (permettendo di riconoscere eventuali neoplasie sincrone delle vie urinarie superiori), sull'eventuale presenza, nel maschio, di un'ipertrofia prostatica (con evidenziazione di significativo residuo urinario postminzionale) e di stenosi del canale uretrale. Nella donna l'indagine urografica in fase minzionale consente di aggiungere ulteriori informazioni circa la morfologia dell'uretra.

L'**uretrocistoscopia** è l'esame fondamentale nella diagnosi di un tumore vescicale. Nel caso in cui le indagini precistoscopiche (ecografia, urografia) dimostrino chiaramente la presenza di una neoplasia, è possibile rimandare la cistoscopia al momento dell'eventuale rimozione endoscopica della neoplasia.

Questo esame viene eseguito in condizioni di sterilità per mezzo di uno strumento, il cistoscopio, che consente di osservare tutta la superficie della vescica e di segnalare tutte le lesioni eventualmente presenti e di eseguire biopsie delle zone sospette o prelievi casuali di mucosa vescicale apparentemente sana, procedura che prende il nome di *mapping*.

Stadiazione

Nel 2002 l'Unione Internazionale Contro il Cancro (UICC) ha elaborato l'ultima versione del sistema di stadiazione TNM (*tumor-node-metastasis*) per le neoplasie vescicali, presentato nella tabella 20.3.

La stadiazione è importante per definire il tipo di terapia e la prognosi di un paziente con un tumore della vescica. La stadiazione va eseguita per mezzo della **palpazione bimanuale** e con **resezione endoscopica** della lesione associata al *mapping*. La palpazione bimanuale della vescica, da eseguirsi in anestesia prima della resezione endoscopica, permette di valutare la presenza di una massa vescicale e ne stabilisce l'eventuale fissità, segno d'infiltrazione in profondità della neoplasia e di un possibile interessamento delle strutture viciniori.

La resezione endoscopica di un tumore vescicale (*transurethral resection of bladder tumor*, TRBT) ha non solo una finalità curativa nelle forme superficiali, ma anche quella di ottenere una stadiazione locale accurata nelle forme infiltranti. I tumori superficiali non richiedono ulteriori approfondimenti diagnostici oltre allo studio iniziale dell'intero albero urinario (Fig. 20.3). Ulteriori **accertamenti postcistoscopici** sono richiesti per una stadiazione completa nei casi in cui l'esame istologico della resezione abbia evidenziato una neoplasia di categoria infiltrante (T2 o superiore) o di grado elevato (G3), soprattutto se si tratta di una forma recidiva, multipla e associata a CIS.

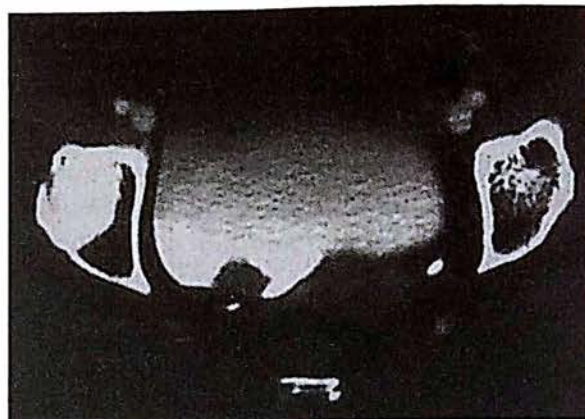
Tabella 20.3 Classificazione delle neoplasie vescicali secondo il sistema TNM

T	Tumore primitivo
Tx	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Non segni di tumore primitivo
Categoria delle neoplasie vescicali "superficiali"	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Carcinoma papillare intraepiteliale
T1a	Carcinoma papillare che infiltra localmente il tessuto connettivo sottoepiteliale
T1b	Carcinoma papillare che infiltra massivamente il tessuto connettivo sottoepiteliale
Categoria delle neoplasie vescicali "infiltranti"	
T2a	Invasione dello strato muscolare superficiale
T2b	Invasione dello strato muscolare profondo
T3a	Invasione microscopica del grasso perivescicale
T3b	Invasione macroscopica del grasso perivescicale
T4a	Invasione di prostata, utero, vagina
T4b	Invasione della parete pelvica e della parete addominale
N	Linfonodi locoregionali (esclusi i linfonodi iliaci comuni)
Nx	I linfonodi regionali non possono essere definiti
N0	Non vi sono metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in un solo linfonodo di dimensione massima non superiore a 2 cm
N2	Metastasi in un unico linfonodo >2 cm ma <5 cm o linfonodi multipli, nessuno dei quali con diametro massimo >5 cm
N3	Metastasi in un linfonodo >5 cm di diametro
M	Metastasi a distanza
Mx	La presenza di metastasi non può essere accertata
M0	Non vi sono segni di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza

La **TC** e la **RM** permettono di ottenere una valutazione del grado di invasione parietale della vescica da parte del tumore, dell'interessamento dei linfonodi regionali e/o di metastasi a distanza: encefalo, polmone e fegato. Le lesioni vescicali infiltranti appaiono come ispessimenti irregolari di parete, variamente estesi. Rimane di difficile interpretazione il grado d'infiltrazione della parete vescicale, specie se l'esame viene eseguito dopo la TURBT a causa degli artefatti che derivano dall'edema e dalla flogosi che fanno seguito alla resezione endoscopica (Fig. 20.4). Le stazioni linfonodali, sedi di eventuali metastasi da neoplasia vescicale, possono essere identificate solo con un criterio volumetrico. Sono ritenuti "patologici" i linfonodi con un diametro superiore a 1-1,5 cm. L'affidabilità della TAC nella definizione della profondità di infiltrazione (cate-

**Figura 20.3** Immagine TC di una neoplasia papillare della vescica, risultata all'esame istologico di stadio T1G2.

Figura 20.4 Immagine TC di una neoplasia della vescica di grandi dimensioni, che infiltra a tutto spessore la parete dell'organo.



goria T) e delle metastasi linfonodali (categoria N) è bassa: circa 1/3 dei pazienti viene correttamente studiato, mentre 1/3 è sottostadiato e 1/3 sovrastadiato. Le stazioni linfonodali più frequentemente coinvolte sono quelle ipogastriche, le otturatorie e le iliache esterne; successivamente vengono interessate le stazioni iliache interne e le iliache comuni.

Prognosi

La prognosi dei tumori vescicali viene valutata a seconda che si tratti di un tumore “superficiale” o “infiltrante”.

Per i **tumori superficiali (CIS, Ta, T1)** è necessario individuare alcuni parametri per stabilire sin dall'inizio, nel singolo paziente, se la resezione endoscopica della neoplasia sia un trattamento sufficiente, se siano necessari ulteriori trattamenti (cosiddetti adiuvanti) ovvero, in caso di tumore a evoluzione sfavorevole, se sia necessario eseguire precocemente l'intervento di cistectomia: asportazione della vescica in toto, degli organi strettamente adiacenti e dei linfonodi locoregionali.

A tal fine, per i tumori superficiali esistono numerosi parametri prognostici, clinici e patologici per valutare la probabilità di recidiva (tumore che insorge dopo terapia chirurgica e/o medica nella stessa area di una pregressa resezione o in altre aree della superficie dell'organo) e la probabilità di progressione (guadagno da parte della neoplasia di strati più profondi della parete dell'organo o comparsa di metastasi linfonodali o a distanza). Questi parametri sono: la storia del paziente, cioè se il tumore è di prima insorgenza (primario) o è già recidivo, le dimensioni, lo stadio, il grado, il numero delle neoplasie al momento della diagnosi, la presenza o meno di aree displastiche o di CIS sulla mucosa vescicale, l'esito della citologia urinaria dopo la resezione. La molteplicità delle lesioni e il numero di recidive hanno rilevante importanza prognostica nei confronti del rischio di recidiva, mentre lo stadio, il grado, le dimensioni del tumore primitivo e la presenza di aree di CIS presentano valore predittivo per il rischio di progressione e, in generale, sulla sopravvivenza. I tumori Ta hanno prognosi migliore rispetto ai T1. Tuttavia, sino a oggi, non è possibile emettere un giudizio prognostico certo per il singolo paziente; solo un'integrata combinazione dei suddetti parametri permette una suddivisione dei pazienti in tre classi di rischio:

1. **gruppo a basso rischio:** tumori primari singoli, Ta, G1-G2, con rischio di recidiva basso (40-50%), rischio di progressione trascurabile (<5%);
2. **gruppo a rischio intermedio:** tumori secondari o, se primari, multipli, Ta, G1-G2, con rischio di recidiva elevato (60-70%), rischio di progressione non trascurabile (10-20%);
3. **gruppo ad alto rischio:** tumori G3, T1 G2-G3, presenza di alterazioni displastiche gravi della mucosa vescicale, presenza di CIS o, comunque, di malattia residua non controllabile con la TURBT.

In questi pazienti, il rischio di recidiva è altissimo (90-100%) e quello di progressione oscilla fra il 30 e il 50%.

I classici fattori prognostici, pur consentendo di assegnare un paziente a una determinata classe di rischio, non consentono di prevedere il decorso clinico del singolo paziente, in particolare per il rischio di progressione. Sono stati individuati parametri prognostici correlati con i meccanismi molecolari della progressione tumorale:

- fattori angiogenetici (misurazione della densità del microcircolo);
- proteine del ciclo cellulare (p53; Rb);
- proliferazione cellulare (indice di proliferazione);
- molecole di adesione cellulare (E-cadherine).

Tali fattori, pur correlati significativamente con il decorso clinico, non sono ancora entrati nella comune pratica clinica.

La sopravvivenza a 5 anni è in media:

- dell'85% per i tumori della categoria Ta;
- del 70% per i tumori della categoria T1;
- del 60% per i tumori della categoria T2;
- del 30% per i tumori T3;
- tra 0 e 5% per i tumori T4.

Un elemento prognostico importante è la presenza di metastasi linfonodali e metastasi a distanza. L'incidenza di localizzazione linfonodale e di metastasi a distanza aumenta con l'aumentare dello stadio T.

Si è osservato che solo il 54% dei pazienti con metastasi linfoghiandolari accertate sopravvive a 1 anno, il 20% a 2 anni, il 15% a 5 anni. Una prognosi particolarmente grave viene riscontrata nei pazienti con metastasi a distanza (M+). Le sedi preferenziali della localizzazione metastatica sono: polmone, fegato, ossa, encefalo.

Terapia

Nella terapia delle neoplasie vescicali superficiali il momento fondamentale è la **resezione endoscopica transuretrale** (TURBT), nel corso della quale vanno rimosse tutte le lesioni visibili, vanno eseguite biopsie sulle aree sospette ed eventualmente eseguito un *mapping*. Le lesioni con un aspetto non francamente papillare, solide e a larga base di impianto vanno resecate in profondità per valutare l'eventuale infiltrazione della tonaca muscolare. Dopo la TURBT, a distanza di almeno 10-15 giorni, va eseguita una **citologia urinaria** per mettere in evidenza un'eventuale malattia residua.

- **Tumori a basso rischio:** la terapia si limita alla **resezione transuretrale**. Tali neoplasie, infatti, se singole, non recidive, di diametro inferiore a 2 cm e in assenza di aree di displasia o di CIS hanno un basso rischio di recidiva e di progressione (2%).
- **Tumori papillari superficiali (Ta di grado G2-G3 o T1 di grado G1-G2):** la terapia consiste nella **resezione endoscopica** del tumore seguita da una **chemioterapia endovesicale**.

Il trattamento endocavitario può avere due scopi: uno scopo terapeutico (eliminazione della malattia residua dopo TURBT, non controllabile chirurgicamente) e uno profilattico (prevenzione della recidiva e della progressione in una vescica libera da malattia). L'utilizzo di farmaci antitumorali nella terapia e nella profilassi endocavitaria delle neoplasie vescicali superficiali ha i seguenti obiettivi:

1. ottenere un'azione citotossica sulle cellule neoplastiche esfoliate, che possono impiantarsi nuovamente sulla mucosa e dare origine a recidive;
2. ottenere un'azione citotossica a carico di foci neoplastici microscopici o di cellule in stadio precoce di trasformazione non evidenziabili durante l'intervento endoscopico;
3. raggiungere in vescica elevate concentrazioni del farmaco con una ridotta tossicità sistemica grazie alla somministrazione locale;
4. ottenere un'azione flogogena del farmaco antitumorale sulla parete vescicale con possibile stimolazione aspecifica delle difese immunitarie di "parete".

L'attività terapeutica e la tossicità locale e sistemica dipendono, oltre che dalla natura del farmaco, anche dal suo peso molecolare, dalla concentrazione intravesicale, dal tempo di contatto con la mucosa vescicale e dal pH delle urine. La somministrazione in vescica necessita di un cateterismo vescicale che deve essere il meno traumatico possibile per limitare lesioni uretrali e vescicali che possono aumentare l'assorbimento del farmaco e accrescere la tossicità.

Dei molti farmaci sperimentati si sono dimostrati relativamente efficaci il thiotepa, la doxorubicina (e un suo derivato, l'epirubicina), la mitomicina C, la gemcitabina. Numerosi studi clinici hanno, però, dimostrato che la chemioterapia endovesicale, pur riducendo nel breve periodo l'incidenza di recidiva di neoplasia vescicale superficiale, non diminuisce in gran parte dei pazienti la probabilità di recidiva e di progressione nel lungo periodo. Sembra, infatti, che nei tumori vescicali di alto grado, data la maggiore eterogeneità cellulare, sia più probabile l'insorgenza di cloni cellulari in grado di resistere all'azione del chemioterapico per mezzo di proteine di membrana responsabili del meccanismo della multiresistenza farmacologica. I tumori di stadio T1, inoltre, possono risultare più resistenti al trattamento anche in virtù della ridotta diffusione del farmaco oltre la lamina epiteliale.

L'analisi dei risultati sull'efficacia della profilassi chemioterapica endovesicale per la recidiva delle neoplasie superficiali della vescica mostra una riduzione delle recidive del 15-20%. Inoltre, è stato dimostrato che i trattamenti "brevi", iniziati subito dopo la TURBT (entro 6 ore) sono da preferire in quanto meno costosi e di pari efficacia rispetto a quelli di lunga durata. È importante, tuttavia, durante e al termine del trattamento chemioterapico, eseguire un attento follow-up secondo il seguente schema: citologia urinaria e cistoscopia ogni 3 mesi per il primo anno, ogni 6 mesi per i successivi 3 anni, in seguito annualmente.

- **Tumori ad alto rischio:** questi tumori sono caratterizzati da una tendenza alla recidiva e alla progressione molto elevata. Infatti, nel 5-10% dei casi questa neoplasia presenta micrometastasi linfonodali. Il tasso di recidiva a 5 anni, dopo TURBT, è del 70%, mentre i casi di CIS associato mostrano un tasso di progressione del 65% e una sopravvivenza del 30%. Se la neoplasia appare primitiva, singola, di non grandi dimensioni, in assenza di rilevanti alterazioni istologiche del circostante urotelio la neoplasia viene trattata con la **resezione endoscopica** e con **BCG** (bacillo di Calmette-Guérin) per via endovesicale. Il meccanismo di azione del BCG rimane ancora poco chiaro: il momento determinante è l'adesione del batterio alla parete vescicale in grado di suscitare una risposta immunitaria aspecifica con aumento della concentrazione di linfocine urinarie (interferone, interleuchina 2 ecc.).

In caso di neoplasie recidive, multiple, con aree di CIS, di dimensioni elevate, è probabilmente preferibile ricorrere alla **cistectomia radicale**. Se il paziente è orientato verso una terapia conservativa, può essere raccomandata la profilassi con BCG seguita da uno stretto controllo nel tempo. In presenza di recidiva, nonostante la terapia endocavitaria con BCG, è raccomandabile la cistectomia. È da tenere presente che il BCG presenta una tossicità più elevata rispetto agli antiblastici. Gli effetti collaterali più comuni con l'uso endovesicale di BCG sono la febbre (2,9%), la prostatite (0,9%), le polmoniti e le epatiti (0,7%), le artralgie (0,5%), l'ematuria (1%), i rash cutanei (0,3%), l'epididimite (0,4%), l'ascesso renale (0,2%) e le sepsi (0,4%).

La sepsi tubercolare, la più grave di queste complicanze, viene trattata con isoniazide (300 mg/die), rifampicina (600 mg/die) ed etambutolo (1200 mg/die). L'uso del BCG nel trattamento delle neoplasie vescicali superficiali riduce la probabilità di recidiva del 30-60% e, diversamente dalle risposte ottenute con l'impiego di chemioterapici, esercita effetti benefici nel lungo periodo.

CARCINOMI INFILTRANTI

La terapia chirurgica del carcinoma vescicale localmente avanzato (T2-T3, N0, M0) può essere eseguita, in casi selezionati (tumori della cupola vescicale, di piccole dimensioni, di basso grado, singoli, senza CIS o displasia grave concomitante o pregressa) mediante un trattamento conservativo volto a evitare la cistectomia radicale. Il trattamento in questione è la **cistectomia parziale** che viene associata alla radioterapia o alla chemioterapia sistemica.

La terapia chirurgica elettiva dei carcinomi infiltranti (T2-T3, N0, M0) è la **cistectomia radicale con linfadenectomia locoregionale**. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale è del 60% nei pT2, del 20% nei pT3, del 5% nei pT4. Recidive pelviche sono documentabili entro 2 anni nel

25% dei casi. Nei T1G3, categoria mini-infiltrante, l'esecuzione della cistectomia radicale in prima diagnosi sembra garantire a 5 anni una sopravvivenza libera da malattia nel 90% dei casi; questa si riduce al 60% se la cistectomia è eseguita dopo la prima recidiva tumorale.

La cistectomia radicale deve essere necessariamente integrata da una derivazione urinaria. Le derivazioni urinarie vengono classificate in due grandi categorie: derivazioni non continenti e derivazioni continenti. Tra quelle del primo gruppo sono comprese quelle elencate di seguito.

- **Ureterocutaneostomia:** di breve e semplice esecuzione, consiste nell'abboccare direttamente gli ureteri alla cute. Necessita, di tutori poiché gli stomi cutanei tendono a stenosarsi. È una soluzione di solito attuata in soggetti defedati, a elevato rischio operatorio e con scarse prospettive di lunga sopravvivenza.
- Il condotto ileale sec. Bricker (**ureteroileocutaneostomia**) è una derivazione realizzata abboccando gli ureteri in a segmento intestinale separato dall'ileo di circa 20 cm, a sua volta anastomizzato alla cute (Fig. 20.5).

Tra quelle del secondo gruppo sono comprese quelle elencate di seguito.

- **Ureterosigmoidostomia:** i due ureteri vengono abboccati alla porzione sigmoidorettale dell'intestino. Questa derivazione assicura il transito di feci e urine che vengono eliminate insieme. Per utilizzare questo tipo di derivazione sono necessari l'integrità del segmento colico e il normale funzionamento dello sfintere anale. Tra le complicanze più frequenti vi sono la stenosi ureterale, la pielonefrite, l'acidosi ipercloremica e, più raramente, la cancerizzazione della mucosa del serbatoio urinario (Fig. 20.6). Più recentemente è stata introdotta una variante a questa derivazione che consiste nella creazione, attraverso l'apertura lungo il bordo antimesenterico e la sutura a guisa di U di due porzioni di sigma adiacenti, di un neoserbatoio ad ampia capacità, che permette un allungamento dei tempi di minzione.
- **Neovescica:** viene ottenuta mediante l'utilizzo di tratti intestinali (ileo, colon, ileo-colon) per la creazione di un serbatoio continente da anastomizzare agli ureteri e all'uretra, consentendo un'attività minzionale simile a quella fisiologica (neovescica ortotopica) (Fig. 20.7, DVD). In altri casi il serbatoio può essere anastomizzato alla cute e svuotato *ad horas* mediante cateterismo intermittente (neovescica eterotopica).

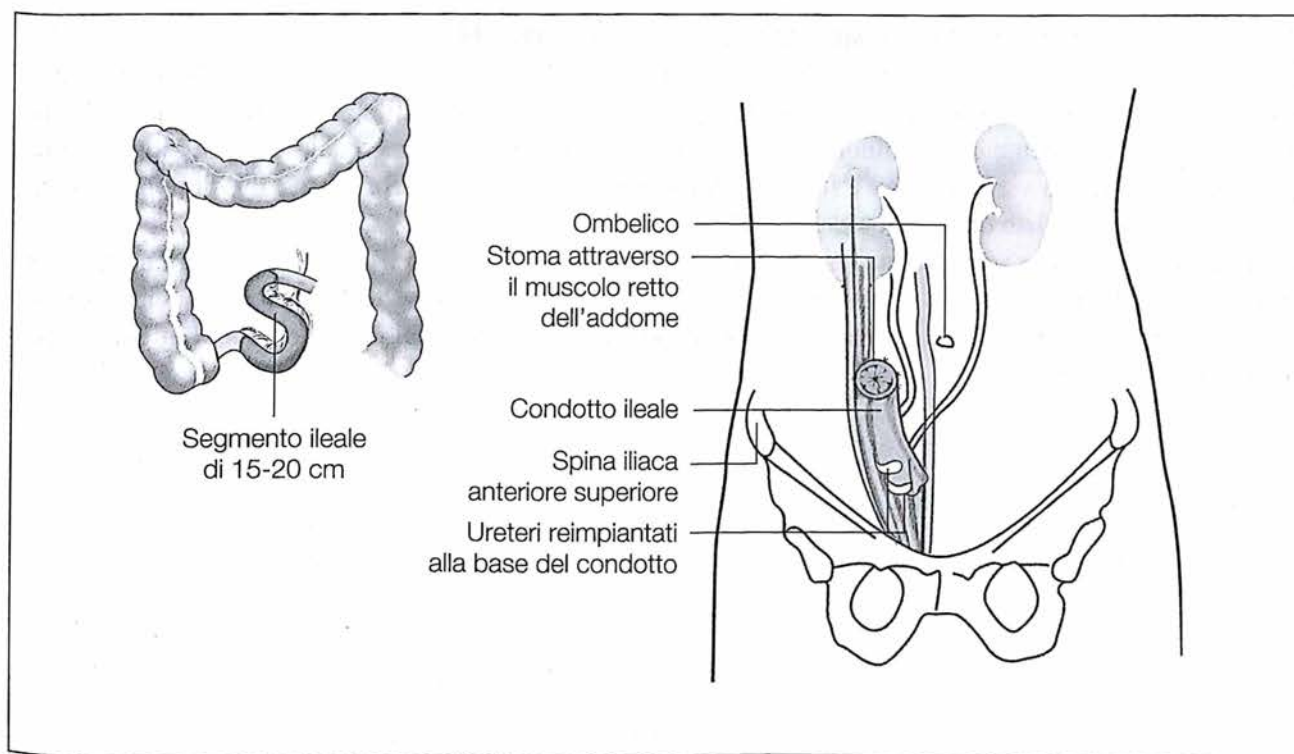
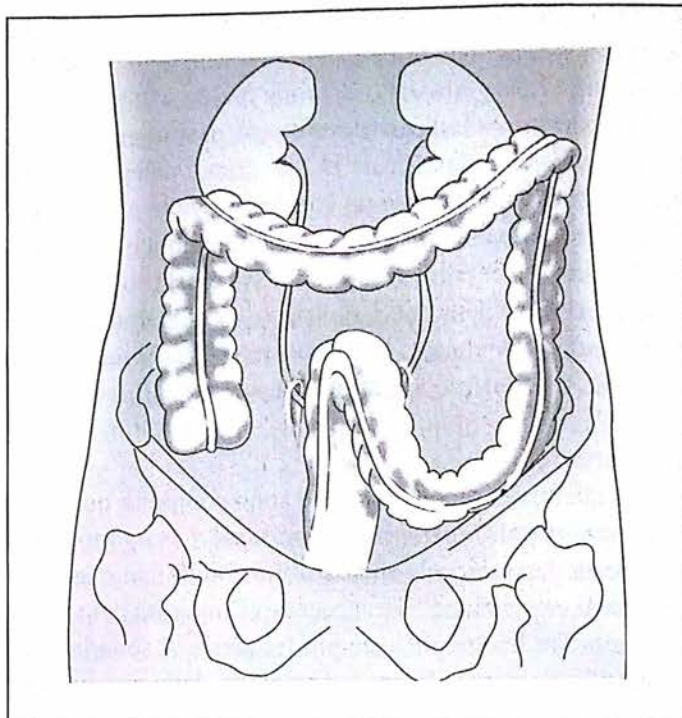


Figura 20.5 Condotto ileale.

Figura 20.6 Ureterosigmoidostomia.



Radioterapia

Il ruolo della **radioterapia** nel trattamento di tumori vescicali infiltranti è a tutt'oggi controverso. Alcuni studi hanno sottolineato l'utilità dell'irradiazione preoperatoria per diminuire le recidive pelviche dopo chirurgia radicale. In pazienti inoperabili o che rifiutano la cistectomia, la radioterapia rappresenta il trattamento di scelta. È stata riportata una sopravvivenza a 5 anni del 40% nelle neoplasie T3 e dell'8% in quelle T4. Questi risultati migliorano se, nei tumori T3, la radioterapia viene preceduta da una resezione profonda che asporti tutto il tessuto tumorale residuo.

TERAPIA NEL TUMORE VESCICALE METASTATICO (T4B, N1-N3, M1)

Il trattamento elettivo in questi casi comprende, in un paziente in discrete condizioni generali, l'adozione di schemi di **polichemioterapia** che associano il cisplatino al metotrexato, all'epirubicina e alla vinblastina, oppure, più recentemente e con minore tossicità, alla gemcitabina. La percentuale di remissioni obiettive riportata in letteratura varia tra il 40 e il 70% con risposte complete inferiori al 30%. Il dolore da metastasi ossee può essere alleviato dalla radioterapia antalgica.

In alcuni casi è utile adottare una terapia palliativa a scopo citoreducente o emostatico, con una resezione endoscopica del tumore, da sola o associata a radioterapia (una dose da 40 a 70 Gy, ovvero 3-4 cicli di 10 Gy in campo 12 × 12 con intervallo mensile), per la rimozione dei coaguli e dei tessuti necrotici infetti che possono ostruire la vescica.

NEOPLASIE DELLA VESCICA**Epidemiologia**

Frequenti.

5^a-8^a decade.

M/F = 4:1.

Eziologia

Fumo (3-4 naftilamine), anilina, infezioni croniche (bilharziosi vescicale) per il carcinoma squamoso.

Anatomia patologica

98% epiteliali (a cellule di transizione [90%], a cellule squamose, adenocarcinomi).

2% connettivali.

MO a cellule transizionali:

- forme papillari (70%), nodulari (10%), sessili (10%), miste (10%);
- forme superficiali (Ta-T1-CIS);
- forme infiltranti (T1, T3a-b, T4);
- 3 gradi (G1-3) a seconda della differenziazione cellulare.

Metastasi: polmoni, ossa, fegato, encefalo.

Sintomatologia

Macroematuria, sintomi da irritazione vescicale, sintomi generali di neoplasia nelle forme avanzate, sintomi dovuti alle localizzazioni metastatiche.

Diagnosi

Laboratorio: esame urine (micro/macroematuria), anemia normocromica normocitica, citologia urinaria, citometria a flusso.

Strumentale: ecografia, urografia endovenosa, uretrocistoscopia, TC/RM.

Prognosi

Ta-1: sopravvivenza del 70-80% dopo 5 anni dalla diagnosi.

T2-3: sopravvivenza del 30-60% dopo 5 anni dalla diagnosi.

T4: sopravvivenza dello 0-5% dopo 5 anni dalla diagnosi.

M1: sopravvivenza dello 0% dopo 2 anni dalla diagnosi.

TUMORI DEL SURRENE E DEL RENE

M. Battaglia, G. Lucarelli, M. Falagario, F.P. Selvaggi

SURRENE

Cenni di anatomia del surrene

Il surrene è un organo retroperitoneale, situato al di dietro della borsa omentale e lateralmente alla colonna vertebrale, all'incirca a livello della XI vertebra toracica, e contrae stretti rapporti con il polo superiore di ciascun rene, rispetto al quale è mediale, compreso nel cosiddetto quadrilatero di Albarran.

Nonostante sia compreso nella loggia renale e, quindi, all'interno della fascia di Gerota, il surrene è contenuto in una sua loggia. Tale *loggia* è nettamente separata dal polo superiore del rene da tessuto fibroadiposo, che ancora saldamente il surrene al diaframma, piuttosto che al rene. Sono questi mezzi di fissità che impediscono al primo di seguire il secondo in un'eventuale discesa (ptosi renale) e rendono agevole il suo risparmio in corso di nefrectomia.

La vascolarizzazione arteriosa è assicurata da tre arterie, superiore, media e inferiore, che sono, rispettivamente, rami dell'aorta, dell'arteria diaframmatica inferiore e dell'arteria renale.

Numerosi sono gli scarichi venosi, anche se chirurgicamente grande importanza ha la vena principale che, a destra, è molto breve e si getta direttamente nella cava, mentre a sinistra è lunga 4 cm e si getta nella vena renale.

I *linfatici* drenano in tutti i linfonodi della regione sopra- e sottodiaframmatica: gruppo lomboaortico, gruppo dell'ilo renale e gruppo mediastinico. Questa così larga efferenza linfatica rende molto complessa una linfadenectomia dopo surrenectomia per neoplasia maligna del surrene.

ORMONI SURRENALICI

Da un punto di vista endocrinologico, gli ormoni surrenalici possono essere suddivisi in *quattro gruppi* fondamentali:

1. glucocorticoidi (lo steroide principale è il cortisolo);
2. mineralcorticoidi (lo steroide principale è l'aldosterone);
3. ormoni sessuali: androgeni, estrogeni e progestinici;
4. catecolamine (adrenalina e noradrenalina).

I primi tre gruppi vengono prodotti a partire dal colesterolo che, attraverso reazioni catalizzate dal sistema enzimatico della 20,22-desmolasi, viene convertito in pregnenolone.

Questo, a sua volta, a seconda che sia presente o assente l'enzima 17- α -idrossilasi, può essere rispettivamente metabolizzato lungo la via dei glicocorticoidi (zona fascicolata e reticolare della corticale del surrene) o lungo la via dei mineralcorticoidi (zona glomerulare, unica sede dell'enzima 18-ossidasi, indispensabile per la sintesi dell'aldosterone).

Com'è noto, questi ormoni regolano molteplici attività biologiche dell'organismo, e una condizione di ipofunzione degli stessi è alla base di alcune malattie disendocrine. Essendo la maggior parte di questi stimoli ormonali soggetta a processi di regolazione (feedback) in cui intervengono l'ipotalamo, l'ipofisi o sedi ectopiche di produzione di sostanze corticotrope, a volte può risultare difficile comprendere se le ghiandole surrenaliche siano la causa o, piuttosto, la conseguenza di alterazioni endocrine.

TUMORI SURRENALICI

I tumori del surrene sono rari con un'incidenza annuale di 0,4 casi per 100000. Possono essere classificati: in base all'*istogenesi* in tumori della corticale e tumori della midollare; in base al *comportamento clinico* in tumori benigni e maligni; e, infine, in base all'*attività endocrina* in secernenti e non secernenti.

Sintomatologia

I tumori secernenti, a seconda che prendano origine dalla corticale o dalla midollare, possono comportare un'aumentata produzione di steroidi o di catecolamine. I *tumori secernenti steroidi* sono caratterizzati da una sintomatologia abbastanza ben definita, riconducibile di volta in volta allo steroide implicato, e da una prognosi favorevole, con regressione della sintomatologia dopo ablazione della neoplasia. Sebbene, potenzialmente, i tumori steroide-secernenti possano sintetizzare tutti gli steroidi, essi sono caratterizzati dalla prevalente secrezione di uno solo di questi, dando origine a particolari sindromi. La *sindrome di Cushing* e la *sindrome di Conn* sono le due manifestazioni cliniche più frequenti, mentre un iperandrogenismo o un iperestrogenismo su base neoplastica sono di più rara osservazione.

Diagnosi

Attualmente la maggior parte dei tumori surrenalici viene diagnosticata casualmente in corso di *ecografia* o *tomografia computerizzata (TAC)* dell'addome eseguite per altri motivi ("*incidentali*" surrenalici). I tumori surrenalici non secernenti o quelli secernenti ma di piccole dimensioni pongono notevoli problemi diagnostici poiché, in questa fase, da un lato possono non provocare alcuna sintomatologia, e dall'altro le loro dimensioni ridotte non li rendono "visibili" alle comuni indagini.

Diagnosi differenziale tra tumori benigni e maligni del surrene

I tumori maligni del surrene sono molto più rari di quelli benigni. Generalmente i primi sono di dimensioni maggiori, con peso che supera i 30 grammi, anche se sono stati descritti tumori maligni di diametro inferiore ai 2 centimetri. Nella diagnosi differenziale fra le due forme, un criterio valido per distinguerli può essere quello clinico della presenza di metastasi come nel feocromocitoma per il quale non esiste una caratterizzazione istologica, mentre, nei tumori androgeno/estrogeno-secernenti, la presenza di alti livelli di 17-chetosteroidi urinari, non sopprimibili con desametasone, depone per la malignità della lesione. Altri criteri clinici utilizzati sono rappresentati dalla presenza di calcificazioni grossolane nel contesto del tumore. Mentre fra i criteri istologici, oltre a quelli classici a carico del sovvertimento dell'architettura e delle dimensioni e forma del nucleo, molto indicativa di malignità della lesione è l'invasione della capsula e dei vasi.

Una classificazione completa dei tumori surrenalici tiene conto sia dell'istologia sia della sede di partenza della neoplasia (Tab. 21.1). Un *primo gruppo* comprende neoplasie non caratteristiche del surrene, ma che possono interessarlo allo stesso modo di qualsiasi altro organo: cisti, metastasi da altri organi e il mielolipoma. Un *secondo gruppo* comprende i tumori a partenza dalle normali componenti istologiche della corticale del surrene.

Tabella 21.1 Classificazione dei tumori surrenalici

Tumori a localizzazione surrenalica	Tumori della corticale	Tumori della midollare
Cisti	Adenoma	Feocromocitoma
Metastasi	Carcinoma	Ganglioneuroma
Mielolipoma		Neuroblastoma

Tali forme neoplastiche, a seconda del comportamento biologico, possono essere benigne o adenomi, e maligne o carcinomi. È opportuno, in tali casi, saper distinguere l'iperplasia surrenalica, sempre secondaria a increzione anomala di stimolina ipofisaria o extraipofisaria, dai veri tumori surrenalici, di cui questo capitolo si occupa.

A seconda, poi, se producano ormoni, sia l'adenoma sia il carcinoma possono essere distinti in non secernenti e secernenti. Questi ultimi, infine, sulla base del tipo di ormoni che producono, sono responsabili delle tre caratteristiche forme cliniche: la sindrome di Cushing, le sindromi androgeniche surrenaliche e, infine, la sindrome ipertensivo-ipopotassiémica o iperaldosteronismo primario.

Cisti surrenaliche

Le cisti sono solitamente asintomatiche. Esse rappresentano solitamente un reperto occasionale nel corso di *ecografia* e *tomografia assiale computerizzata (TAC)*. La capsula della cisti può contenere calcificazioni curvilinee.

Quando sono piccole e asintomatiche, possono essere lasciate e controllate con ecografia. Quando, al contrario, sono grandi e sintomatiche per compressione su altri organi vitali, possono essere sottoposte ad agoaspirazione sotto guida ecografica, o direttamente asportate chirurgicamente per ottenere un'istologia completa della parete per il rischio di cistoadenocarcinoma.

Abbastanza frequente è, come in tutte le formazioni cistiche di altri organi, il rischio di infezione e/o di emorragie intralesionali.

Metastasi

Metastasi da tumori maligni di altri organi sono abbastanza comuni, perché il surrene è un organo riccamente vascolarizzato e perché ci sarebbe un particolare tropismo d'organo per l'alta concentrazione di cortisolo che potrebbe favorirne l'attecchimento per l'azione immunosoppressiva locale che eserciterebbe. All'autopsia, è stata riscontrata un'incidenza di circa il 20% di localizzazioni surrenaliche di tumori originanti da vari organi, anche se la *mammella* è quella che metastatizza più frequentemente al surrene. Seguono il *polmone* e i *linfonodi*.

Per quanto riguarda il rene, nella chirurgia radicale del rene per tumore maligno, l'asportazione del surrene è ritenuta obbligatoria per l'alto rischio di localizzazione secondaria sincrona o metacrona del tumore, soprattutto per tumori del polo superiore, considerati i rapporti di contiguità e di vascolarizzazione arteriosa e venosa che sono fattori predisponenti la secondarietà neoplastica.

La TAC rappresenta, oggi, il mezzo migliore per la diagnosi di tumore surrenalico. Qualche Autore propone l'esecuzione di un'agobiopsia o di un citoaspirato in casi equivoci alla TAC, anche se l'agobiopsia surrenalica può essere gravata da complicanze emorragiche e il più delle volte non è diagnostica per l'esiguità del materiale prelevato e per la presenza di grasso nella loggia surrenalica che potrebbe, per esempio, erroneamente indurre a porre diagnosi di angiomiolipoma.

Mielolipoma

È una neoplasia rara, che si osserva nella 4^a-7^a decade di vita senza alcuna differenza di frequenza nei due sessi. È composta da una *commistione di tessuto emopoietico e adiposo*, generalmente asintomatica, che si riscontra nel corso di esami eseguiti per altra causa. Nel caso in cui raggiunga dimensioni notevoli, si associa a un corredo sintomatologico tipico delle lesioni occupanti spazio per fenomeni di compressione a carico degli organi vicini. La diagnosi viene generalmente eseguita al tavolo operatorio con un esame istologico estemporaneo.

La *risonanza magnetica nucleare (RMN)* è in grado di condurre alla diagnosi preoperatoria quando mette in evidenza la differente densità della componente adiposa. La *terapia* è chirurgica e consiste nell'asportazione del surrene interessato, nel caso in cui la neoplasia sia di grosse dimensioni. Qualora il tumore sia di 2-3 cm di diametro, è consigliabile solo un'attenta osservazione del paziente.

TUMORI DELLA CORTICALE DEL SURRENE

Adenoma

Gli adenomi surrenalici sono tumori rari. Essi sono più frequenti tra la 2^a e la 4^a decade, senza predilezione di sesso o razza.

La sintomatologia è riferibile all'iperproduzione di una o più sostanze ormonali. La corticale del surrene produce tre tipi di ormoni. La zona glomerulosa produce mineralcorticoidi; la zona reticolare glucorticoidi e la zona fascicolata, che rappresenta circa l'85% della corticale, chetosteroli sessuali. La maggiore o minore produzione delle sostanze ormonali rende ragione dei diversi quadri clinici: *sindrome di Cushing* (eccessiva produzione di ormoni glicoattivi), *malattia di Conn* (iperincrezione di mineralcorticoidi), *sindromi adrenogenitali* (iperincrezione di 17-chetosteroidi). La terapia è chirurgica e consiste nell'asportazione del surrene interessato.

Carcinoma surrenalico

È una neoplasia rara (0,04% di tutte le neoplasie), che compare più di frequente nella 4^a-6^a decade di vita, senza predilezione di sesso. È spesso localizzata a sinistra e può essere bilaterale nel 6-9% dei casi.

Una classificazione clinica dei carcinomi surrenalici distingue le *forme funzionanti* (70%) da quelle *non funzionanti* (30%). Mentre le prime sono più frequenti nel sesso femminile, le seconde si osservano spesso nei maschi. Queste ultime forme, a causa dell'assenza di sintomi riferibili all'iperproduzione ormonale, si presentano generalmente nella fase avanzata, con lesioni metastatiche. Le forme funzionanti, come già detto, possono dare origine a una delle sindromi precedentemente ricordate. Può, inoltre, essere presente una sintomatologia aspecifica, rappresentata da calo ponderale, astenia, dolori addominali.

Per la *diagnosi* di carcinoma surrenalico è di notevole utilità il dosaggio delle sostanze di cui si sospetta un'iperproduzione, nonché dei loro cataboliti urinari. La diagnosi di sede può essere posta con l'*ecografia*, la *TAC* e la *RM*.

La *scintigrafia surrenalica* con iodio-colesterolo aiuta a distinguere preoperatoriamente il carcinoma dall'adenoma. Infatti, in caso di adenoma vi sarà un'ipercaptazione del composto radiomarcato a livello della lesione evidenziata alla TAC, mentre nel caso di un carcinoma, di solito, il composto radiomarcato si accumulerà nella ghiandola sana. Questo diverso comportamento è spiegabile dal fatto che nell'adenoma le vie metaboliche responsabili della produzione ormonale sono intatte e iperfunzionanti, mentre nel carcinoma vi sono spesso alterazioni tali da impedire la normale captazione del colesterolo. Nel caso in cui vi sia un'iperincrezione di cortisolo, sono utilizzati per la diagnosi due test, quello di soppressione con desametasone e quello di stimolo con ACTH.

ANATOMIA PATOLOGICA

Le dimensioni sono variabili con un peso che oscilla da pochi grammi a 1,5 kg. La superficie può essere lobulata e la consistenza soffice, mentre il colore solitamente è giallo, con la caratteristica variegatura al taglio. Microscopicamente si distinguono le forme differenziate da quelle indifferenziate che hanno una prognosi peggiore.

Le metastasi si localizzano nel fegato, nel rene e nei polmoni. Nella tabella 21.2, oltre alla classificazione in stadio del carcinoma surrenalico, vengono indicate le rispettive percentuali di sopravvivenza.

PROGNOSI

Per la malattia metastatizzata, la prognosi, purtroppo, è infausta, essendo il carcinoma surrenalico insensibile a qualsiasi forma di chemioterapia. Con una neoplasia allo stadio 1, la sopravvivenza a

Tabella 21.2 Stadiazione e prognosi del carcinoma del surrene

Stadiazione di Mc Farlane/Sullivan		Sopravvivenza a 5 anni	
I		<5 cm	43,9%
II		>5 cm	12,5%
III		Localmente invasivo o metastasi linfonodali	5,5%
IV	METASTASI	Metastasi a distanza	0%

5 anni è del 60%. Nello stadio 2, cala al 30%, mentre è solo del 15% nello stadio 3 ed è zero per una neoplasia allo stadio 4 all'atto della diagnosi.

TERAPIA

La **surrenectomia radicale** con linfoadenectomia dell'ilo renale e delle crura diaframmatiche rimane l'unica forma di trattamento in grado, se tempestiva, di assicurare la guarigione dalla malattia.

CARCINOMA DEL SURRENE

Epidemiologia

Rara.
4^a-6^a decade.
M/F = 1:1.

Eziologia

Sconosciuta.

Anatomia patologica

Rotondeggiante, lobulato, consistenza soffice, colore giallo variegato da aree emorragiche al taglio.
MO: differenziato, indifferenziato.
Metastasi: fegato, rene, polmoni.

Sintomatologia

Sintomi legati all'aumento di ormoni glicocorticoidi (sindrome di Cushing): ipertensione, adiposità abnorme (a gobba di bufalo), strie rubre, iperglicemia e sintomi associati, osteoporosi, ipercortisolemia.
Sindromi surrenogenitali (da iperсекреzione di 17-chetosteroidi).
Nell'uomo: impotenza, ginecomastia, perdita della distribuzione pilifera di tipo androide, oligo/azoospermia.
Nella donna: irsutismo, abbassamento del tono della voce, ipertrofia clitoridea, oligo/amenorrea, acne, ipertrofia muscolare, depressione psichica.
Sintomi legati all'iperсекреzione di mineralcorticoidi: ipertensione, ipopotassiemia, ipernatriemia, iperpotassiuria, alcalosi ipocloremica (tetania), poliuria.
Sintomi generali di neoplasia nelle forme avanzate.
Sintomi dovuti alle localizzazioni metastatiche.

TUMORI DELLA MIDOLLARE DEL SURRENE

Ganglioneuroma e neuroblastoma

Il *ganglioneuroma* è un *tumore benigno della midollare del surrene*. Origina dalle fibre nervose simpatiche e ha molti aspetti in comune con il neurofibroma. Come questo, è solitamente di consistenza dura e di colore bianco o giallo e, spesso, al taglio, ha un aspetto a spirale. Da un punto di vista *istologico*, è simile ai gangli simpatici per la presenza di cellule gangliari, fibre nervose, cellule di Schwann e collagene. La *sede* più frequente di insorgenza è lungo il decorso delle fibre simpatiche; solo un piccolo numero origina nella ghiandola surrenalica. Presente il più delle volte negli adulti, può essere associato sia al feocromocitoma sia al neuroblastoma. Il ganglioneuroma può produrre VIP (*vasoactive intestinal peptide*) e, più frequentemente, catecolamine, anche se solo raramente è causa di ipertensione.

La *diagnosi* di ganglioneuroma, soprattutto quando di piccole dimensioni, è di solito occasionale, in genere in corso di ecografia o *TAC* dell'addome. All'*ecografia* le masse hanno un'ecogenicità da moderata a marcata e quasi sempre sono presenti calcificazioni. Sia le calcificazioni sia le emorragie, quasi sempre associate a malignità, sono patognomoniche dei ganglioneuroblastomi, anche se in letteratura non mancano segnalazioni della loro presenza nel ganglioneuroma.

I tumori possono raggiungere un volume molto grande, in particolare quelli retroperitoneali. Necrosi ed emorragie sono solitamente assenti, ma sono frequenti degenerazioni di tipo cistico, particolarmente nei tumori più voluminosi.

Il ritrovamento al microscopio di un tumore composto solo da cellule gangliari mature, fibre nervose e cellule di Schwann definisce la diagnosi. Raggruppamenti di linfociti vengono frequentemente osservati e questi possono essere distinti dagli elementi immaturi che si trovano, invece, nei ganglioneuroblastomi.

Il *neuroblastoma* è invece una neoplasia altamente maligna e metastatizzante che colpisce tipicamente i soggetti in età pediatrica, generalmente sotto i 5 anni. Insorge per lo più nella midollare del surrene, in sede retroperitoneale o nel mediastino posteriore. Microscopicamente si presenta come una massa biancastra, molle, a limiti mal definibili, con estesa infiltrazione dei tessuti circostanti e con aree necrotico-emorragiche. Dal punto di vista istopatologico, il neuroblastoma si caratterizza per la presenza di elementi cellulari linfocito-simili, con citoplasma allungato, mal distinguibile e ricco di neurofilamenti. Un aspetto caratteristico è la presenza di strutture denominate *a rosetta*, alla cui periferia si distribuiscono i nuclei cellulari, mentre i prolungamenti citoplasmatici sono orientati in maniera centripeta e fittamente intrecciati. Le metastasi si sviluppano precocemente, soprattutto per via ematogena, e danno prevalentemente origine a due diversi tipi evolutivi: il *tipo Pepper* e il *tipo Hutchinson*. Nel primo tipo le metastasi sono localizzate al fegato con spiccata epatomegalia, nel secondo risultano generalizzate con interessamento scheletrico in particolare delle ossa del massiccio facciale e retroritarie. Il neuroblastoma produce catecolamine sebbene in quantità assai inferiore rispetto al feocromocitoma.

Feocromocitoma

Il feocromocitoma è, per molti versi, indistinguibile dal feocromoblastoma, al punto da poter riferire sia all'uno sia all'altro le manifestazioni cliniche e le caratteristiche anatomo-patologiche, non quelle, però, epidemiologiche e prognostiche, trattandosi, rispettivamente, della forma benigna e di quella maligna dello stesso tumore.

Si tratta di *neoplasie originate dalle cellule* cosiddette *cromaffini*, così definite per la loro capacità di assumere i coloranti contenenti cromo. Fanno parte del sistema APUD (*amin precursor uptake and decarboxilation*), deputato alla produzione di ormoni vari tra cui la serotonina, il VIP, l'adrenalina e la noradrenalina. Queste cellule di derivazione neuroectodermica, si localizzano prevalentemente nella midollare del surrene ma anche diffusamente a livello dei gangli delle catene lomboaortiche. La localizzazione di tale tipo neoplastico in circa il 90% dei casi è a livello surrenalico e nel restante 10% a livello extrasurrenalico. Quando si trova in questi sedi, viene denominato paraganglioma.

La produzione delle catecolamine spiega la multiforme sintomatologia del feocromocitoma, essendo quasi tutte le funzioni vitali dell'organismo sotto il loro controllo in maniera più o meno diretta.

EPIDEMIOLOGIA

Si tratta di forme neoplastiche rare, ma non eccezionali; si calcola che lo 0,5-1% dei pazienti ipertesi sia affetto da feocromocitoma. Colpisce preferibilmente soggetti in giovane età (2^a-4^a decade di vita), non presenta predilezioni riguardo al sesso, è generalmente sporadico, ma nel 10-15% dei casi si presenta in forma familiare. Nel 90% dei casi il feocromocitoma origina dalla **midollare del surrene**, mentre nel restante 10% la neoplasia origina in qualsiasi punto dell'organismo ove siano presenti cellule cromaffini. È possibile riscontrare il feocromocitoma in sede vescicale, nel didimo, nel mediastino posteriore, in prossimità dei glomi aortici o carotidei, sebbene la localizzazione extrasurrenalica più frequente sia a carico dell'organo di Zuckerkandl, un raggruppamento di cellule situato davanti alla biforcazione aortica. Nel 5-10% dei casi il feocromocitoma è bilaterale al momento della diagnosi.

È importante riconoscere questo tipo di tumore sia per la possibilità di cura definitiva, sia per la possibile natura maligna della neoplasia, sia perché può far parte di sindromi neoplastiche multiple e in questi casi il feocromocitoma si presenta in età precoce e spesso in forma bilaterale.

GENETICA E PATOGENESI MOLECOLARE DELLE FORME FAMILIARI

La patogenesi del feocromocitoma, e in generale dei tumori delle cellule cromaffini, resta ancora da definire sebbene recenti acquisizioni di genetica molecolare abbiano iniziato a gettare un po' di luce sui meccanismi che governano l'insorgenza di tali tipi di neoplasie. Il gruppo di geni la cui mutazione predispone all'insorgenza del feocromocitoma sono: il gene oncosoppressore VHL (mutato nella malattia di von Hippel-Lindau), il gene RET (responsabile della sindrome MEN-2), il gene NF-1 (responsabile della neurofibromatosi di tipo 1) e i geni di recente scoperta codificanti per le subunità B (SDHB), C (SDHC) e D (SDHD) della succinico-deidrogenasi (responsabili della cosiddetta sindrome della paragangliomatosi del collo/feocromocitoma).

- **Malattia di von Hippel-Lindau (VHL).** Circa le caratteristiche cliniche della malattia e il ruolo svolto dal gene VHL nella patogenesi del carcinoma renale si rimanda al rispettivo paragrafo. Ricordiamo qui brevemente che il gene VHL è localizzato sul braccio corto del cromosoma 3 (3p25.26), è costituito da 3 esoni e codifica per la proteina pVHL di cui si conoscono due forme: una più piccola costituita da 160 aminoacidi (pVHL19), e una più grande (pVHL30) costituita da 213 aminoacidi. La proteina VHL influenza diversi processi cellulari come il controllo del ciclo cellulare, la stabilità del mRNA e la regolazione dei geni indotti dall'ipossia.

In particolare, pVHL forma un complesso macromolecolare con altre 3 proteine (elongina B, elongina C e Cul-2) che è responsabile della ubiquitinilazione del fattore inducibile dall'ipossia (HIF-1 α) e della sua degradazione a livello proteosomale. Pertanto, la perdita della funzione di pVHL (che caratterizza appunto la malattia di Von Hippel-Lindau) determina un accumulo di HIF-1 α e un aumento dell'espressione dei geni indotti dall'ipossia. Tra questi vi sono il fattore di crescita endoteliale VEGF (*vascular endothelial growth factor*) che promuove l'angiogenesi, il trasportatore del glucosio GLUT1, la lattato-deidrogenasi (LDH), l'eritropoietina e altre proteine come il PDGF (platelet-derived growth factor), il TGF- α (*transforming growth factor*) e il recettore per l'EGF (*epidermal growth factor*). Le mutazioni a carico del gene VHL pertanto esitano in una perdita della normale funzione di pVHL con conseguente promozione dei processi angiogenetici e di proliferazione cellulare.

La malattia di VHL è classificata in diversi sottotipi in base alla presenza o assenza di feocromocitoma: VHL di tipo 1 (senza feocromocitoma) e VHL di tipo 2 (con feocromocitoma). Quest'ultimo tipo è a sua volta distinto in tipo 2A (feocromocitoma, emangioblastomi retinici e del SNC, basso rischio di carcinoma renale a cellule chiare), tipo 2B (come il tipo 2A ma con alto rischio di sviluppare carcinoma renale) e tipo

2C (solo feocromocitoma). Nel complesso il feocromocitoma è presente in circa il 35% dei pazienti portatori di una mutazione a carico del gene VHL.

- **Sindromi MEN (*multiple endocrine neoplasia*)** si, tratta di rare sindromi ereditarie caratterizzate dalla insorgenza di neoplasie benigne e/o maligne a carico di più organi endocrini. Si distinguono in MEN di tipo 1 e 2.

La MEN 1, detta anche sindrome di Wermer, si caratterizza per la presenza di iperparatiroidismo, neoplasie endocrine del pancreas (insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, VIPoma o somatostatinoma) e adenomi ipofisari.

La MEN 2 viene a sua volta suddivisa in due sottotipi: MEN 2A e 2B. Il sottotipo 2A (sindrome di Sipple) si caratterizza per la presenza di iperparatiroidismo, carcinoma midollare della tiroide e feocromocitoma; il sottotipo 2B invece presenta le stesse caratteristiche della MEN 2A alle quali si associano anche neuromi multipli delle mucose e habitus marfanoide. La MEN 2 è associata a una mutazione dell'oncogene RET, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 10 (10q11,2). Questo gene codifica per un recettore di membrana con attività tirosin-chinasica. Attualmente si riconoscono almeno 4 ligandi endogeni, strutturalmente simili al TGF- β : il GDNF (*glial-derived neurotrophic factor*), NRTN (neurturin), PSPN (persephin), ARTN (artemin). Nella MEN 2 il feocromocitoma viene riscontrato in circa il 50% dei pazienti e costituisce la patologia di esordio nel 25% dei casi. La **terapia** della sindrome è solo chirurgica. Essa prevede l'asportazione di tutte le lesioni neoplastiche, indipendentemente dalla sede e dalle dimensioni.

Ancora oggi, si discute su quale sede aggredire per prima. Molti Autori riservano al feocromocitoma la priorità; altri privilegiano il carcinoma midollare della tiroide, componente maligna, sottolineandone l'aggressività e ridimensionando l'importanza clinica dell'iperincrezione catecolaminica da parte del feocromocitoma, in virtù del buon controllo farmacologico della stessa.

Gli Autori tuttavia sottolineano, laddove possibile, la possibilità di un trattamento sincrono, asportando prima il surrene interessato e, subito dopo, la tiroide.

- **Neurofibromatosi di tipo 1 (*malattia di von Recklinghausen*)**: è una delle più comuni patologie genetiche, con un'incidenza di 1 su 3000 nati. Il gene NF1, responsabile della malattia, è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 17 (17q11.2) e codifica per una proteina citoplasmatica detta neurofibromina. Questa proteina presenta una regione di 360 aminoacidi, denominata NF1-GRD (gap related domain), che mostra un'omologia con il dominio catalitico delle GAPs (*GTPase activating proteins*) ed è pertanto in grado di svolgere una regolazione negativa sull'attività di RAS, che a sua volta controlla una serie di processi che vanno dalla proliferazione alla differenziazione cellulare.

Nella neurofibromatosi di tipo 1, i feocromocitomi si riscontrano in circa il 2% dei casi.

- **Sindrome della paragangliomatosi del collo/feocromocitoma**. In questa sindrome, legata a una mutazione a carico di uno dei geni che codificano per le sub unità B, C e D della succinico-deidrogenasi, il segno più tipico è rappresentato da una tumefazione del collo, mono o bilaterale, sostenuta da tumori del glomo carotideo. In una percentuale di casi tutt'ora da definire, l'esordio può essere rappresentato da paragangliomi o da feocromocitomi. Non è chiaro il meccanismo attraverso cui le mutazioni a carico dei geni SDHB, SDHC e SDHD, portano alla formazione di questi tumori, sebbene sia stato dimostrato come tali mutazioni portino alla perdita della funzione del complesso mitocondriale II. Si ritiene che la perdita di funzione di "sensore intracellulare dell'ossigeno" svolta appunto da tale complesso, comporti un segnale di ipossia cronica con conseguente attivazione dei geni indotti dall'ipossia come VEGF, GLUT1 ed eritropoietina. L'attivazione di tali geni favorirebbe la crescita cellulare e la formazione di questi tumori.

ANATOMIA PATOLOGICA

Il feocromocitoma si presenta come una neoformazione rotondeggiante, a limiti netti, delimitata da una sottile capsula fibrosa. Presenta un diametro variabile da 1 a 10 cm con un peso in genere inferiore ai 100 g anche se sono descritti casi con peso superiore al kg. Non vi è un diretto rapporto tra dimensioni della neoplasia e gravità dello stato ipertensivo: l'ipertensione, infatti, è essenzialmente correlata al tipo e alla quantità di catecolamine prodotte e al ritmo di liberazione in circolo. Al taglio, il colorito è roseo-bruno ed è frequente il riscontro di aree emorragiche intralesionali.

La struttura istologica è piuttosto tipica e si caratterizza per la presenza di ampie cellule poligonali, con citoplasma basofilo e finemente granuloso, riunite in cordoni o gruppi. Non esistono elementi istologici patognomonicamente di malignità. Infatti, la diagnosi delle forme maligne è in genere posta al momento della comparsa di recidive della neoplasia o di metastasi in organi che non possiedono normalmente cellule cromaffini, quali le ossa e il fegato.

SINTOMATOLOGIA

A causa della multiforme sintomatologia di esordio della malattia, quasi sempre riferibile all'azione sistemica delle catecolamine, questa neoplasia si è meritata l'appellativo di "grande mimo della medicina".

L'*ipertensione sistodiastolica*, può essere persistente con valori pressori elevati o presentarsi con crisi, scatenate facilmente anche da stimoli emotivi o da uno sforzo fisico o dal cambiamento di posizione cui consegue la brusca liberazione di catecolamine. Gli *attacchi parossistici* si presentano in circa il 50% dei soggetti. Generalmente i pazienti accusano *cefalea, sudorazione, cardiopalmo, tachicardia, ansia, vertigini, tremore, dolore toracico e/o addominale, astenia, nausea, vomito, dispnea, intolleranza al caldo*. Le crisi ipertensive possono essere scatenate anche dall'assunzione di farmaci che liberano catecolamine come opiacei, corticosteroidi, metoclopramide, o da cibi a base di formaggi stagionati contenenti tiramina.

Nei pazienti con *forma persistente*, è caratteristica la comparsa di episodi di *ipotensione ortostatica*, dovuta alla risposta difficoltosa e rallentata dei barocettori al cambio di postura a causa della costante stimolazione catecolaminica e della persistente ipovolemia. In questi pazienti, inoltre, è presente *iperglicemia* dovuta all'inibizione del rilascio di insulina.

DIAGNOSI

Esami di laboratorio: nel plasma e nelle urine si riscontrano *elevati livelli di catecolamine e dei loro cataboliti*. Il dosaggio urinario dell'acido vanilmandelico, un catabolita delle catecolamine, è impiegato come screening, anche se la sensibilità di questo test non è elevata. È spesso osservabile una *policitemia falsa compensatoria*, che è in relazione all'ipovolemia presentata da questi pazienti. È comune osservare un'*iperglicemia* e, di conseguenza, segni di diabete mellito.

Ecografia, TAC e RM sono impiegate per l'identificazione del nodulo in sede surrenalica e delle eventuali localizzazioni secondarie o infiltrazioni dovute al feocromoblastoma (Fig. 21.1).

La **scintigrafia** con ^{131}I -metaiodiobenzil-guanidina (MIBG), che utilizza iodio marcato con un derivato della guanetidina, un precursore delle amine vasoattive che viene captata elettivamente dalle cellule cromaffini iperfunzionanti, ha modificato l'atteggiamento diagnostico nei confronti del feocromocitoma. Infatti, la possibilità di identificare con precisione la sede della neoplasia, che può essere localizzata ovunque nell'addome e più raramente nel torace e nel collo, ha permesso di aggre-



Figura 21.1 Immagine TC di un feocromocitoma.

dire la neoplasia più facilmente e di evitare interventi esplorativi, che venivano proposti in passato nella ricerca di eventuali localizzazioni extrasurrenali. In caso di feocromoblastoma, inoltre, l'esame permette un facile follow-up del paziente, rendendo evidenti le eventuali riprese della malattia.

PROGNOSI

È buona per i portatori di semplice feocromocitoma (sopravvivenza a 5 anni >95%), anche se è necessaria una sorveglianza *per tutta la vita* a causa del rischio di ripresa della malattia sia nel surrene controlaterale sia in sedi extrasurrenali, come anche, in caso di feocromoblastoma non riconosciuto al primo esame istologico, in organi comunemente non contenenti cellule cromaffini. Nelle forme maligne la sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 50%.

TERAPIA

È esclusivamente *chirurgica*. L'intervento chirurgico può essere eseguito per via "aperta" o laparoscopica (con approccio transperitoneale o retroperitoneale). L'ipertensione arteriosa secondaria a feocromocitoma, infatti, è una di quelle forme guaribili con l'intervento. Prima di sottoporre il paziente alla surrenectomia, tuttavia, è necessaria un'accurata preparazione anestesiológica.

L'anestesia nei pazienti da sottoporre a intervento per feocromocitoma. Nei pazienti con ipertensione è indicato l'impiego di un α -antagonista, come la fenossibenzamina e, in caso di concomitante tachicardia, è indicata l'associazione con un β -bloccante (che non deve mai essere utilizzato da solo senza aver prima instaurato un blocco α -recettoriale). La fenossibenzamina è utilizzata soprattutto per la sua lunga durata d'azione e per il blocco adrenergico non competitivo; tuttavia questo farmaco non blocca solo i recettori α_1 -postsinaptici, ma anche gli α_2 presinaptici. Quest'ultimo blocco, che ostacola il re-uptake delle catecolamine, a livello cardiaco provoca un effetto secondario β -adrenergico sulla frequenza e sulla attività inotropica. L'uso della fenossibenzamina, quindi, può essere rischioso in pazienti con ridotta perfusione coronaria. In tali casi, pertanto, sono indicati gli α_1 -bloccanti selettivi come la prazosina e la doxazosina. Nella scelta dell'anestetico da utilizzare in corso di intervento chirurgico, si devono escludere quelle sostanze potenzialmente in grado di scatenare una crisi ipertensiva, come pure è importante prima della rimozione della neoplasia procedere all'espansione della volemia con sangue, plasma e liquidi.

TUMORI DEL RENE

I tumori renali vengono classificati in *parenchimali* e *connettivali*. A loro volta, questi possono essere suddivisi in forme benigne e maligne. I tumori *benigni* più comuni sono l'angiomiolipoma e l'oncocitoma, mentre il tumore *maligno* più comune è il carcinoma renale. Il rene può essere sede metastatica di altre neoplasie per diffusione ematogena o per contiguità.

Oncocitoma

Gli oncocitomi sono neoplasie quasi sempre benigne, di solito monolaterali: le forme bilaterali si riscontrano nel 6% dei casi e rappresentano il 3-5% di tutti i tumori renali.

Gli elementi cellulari che li caratterizzano (*oncociti*) sono cellule chiare con citoplasma intensamente granulare per la presenza di numerosi mitocondri. Gli studi ultrastrutturali fanno ritenere che queste neoplasie originino, verosimilmente, da elementi cellulari che rivestono il dotto collettore. Sono tumori capsulati, di colorito marrone, che possono raggiungere discrete dimensioni, anche oltre i 6 cm di diametro. Al taglio, sono compatti, privi di aree colliquate e caratterizzati da una zona centrale di tessuto cicatriziale. La loro *diagnosi* è spesso occasionale, anche se può verificarsi la comparsa di micro- o macroematuria per compressione sulle alte vie escrettrici renali, mentre più raro è il rilievo palpatorio della neoplasia.

All'*urografia endovenosa*, l'oncocitoma appare come una massa solida intraparenchimale, mentre alla *TAC* o alla *RM* si evidenzia una massa ipodensa con un'area centrale a maggiore den-

sità, riferibile alla zona cicatriziale. All'**arteriografia**, qualche volta si può mettere in evidenza un aspetto radiologico caratteristico, detto a raggi di ruota, dovuto alla convergenza dei vasi verso il centro della lesione. Questi aspetti, tuttavia, non sono patognomonicamente in quanto possono essere riscontrati anche in caso di carcinoma renale. La difficoltà di differenziare in fase preoperatoria l'oncocitoma dal carcinoma del rene, unitamente al fatto che in alcuni casi sono stati segnalati nel suo contesto elementi cellulari maligni, fa sì che il trattamento attualmente più utilizzato sia la sua asportazione mediante nefrectomia parziale o radicale.

Angiomiolipoma

È una **neoplasia benigna di tipo amartomatoso**, costituita da un coacervo disordinato di differenti tessuti: adiposo, vascolare e muscolare liscio. In alcuni casi, è stata segnalata la presenza di localizzazioni extrarenali, soprattutto nei linfonodi retroperitoneali, nel fegato e nella milza, ma tali reperti sono da ricondurre più alla possibile multicentricità della malattia che a localizzazioni metastatiche. Nel 18-20% dei casi, l'amartoma è associato alla sclerosi tuberosa, patologia contraddistinta da ritardo mentale, epilessia, adenomi sebacei e amartomi in sede cerebrale, retinica, cardiaca, polmonare e renale. In questo caso si tratta di adenomi piccoli e bilaterali.

Macroscopicamente, la neoplasia si presenta come una massa gialla o grigia, in base alla prevalenza di elementi cellulari adiposi o muscolari. Può, inoltre, essere non capsulata, con aree necrotiche ed emorragiche. Dal punto di vista istologico si notano tipici adipociti maturi, elementi muscolari lisci che, a volte, possono mimare un leiomioma e vasi dalle pareti spesse e tortuose.

Il **quadro clinico** è, di solito, silente. La sintomatologia può, però, esordire con dolori al fianco o all'addome o con la comparsa di una massa palpabile. Più rara è l'ematuria.

L'**urografia ev** non permette una distinzione rispetto al carcinoma renale. Al contrario, la presenza di abbondante tessuto adiposo evidenziabile alla **TAC** e alla **RM** come immagine, rispettivamente, ipodensa e iperintensa ne facilita la distinzione dal carcinoma renale. Anche l'**ecografia renale** può fornire utili informazioni, in quanto queste neoplasie sono masse intensamente iperecogene per la presenza di numerose interfacce grasso-non grasso. La storia naturale di questo tumore è quella di un lento accrescimento con progressiva riduzione del parenchima renale normale e con fenomeni compressivi a carico degli organi vicini. Tuttavia, in rari casi, a causa della fragilità del tessuto, questo tumore può andare incontro a rottura ed essere causa di emorragia imponente.

Il trattamento è, in ogni caso, chirurgico. Per tumori silenti e di diametro inferiore ai 2 cm, come per tutte le piccole masse solide renali, ci si può limitare a un periodico controllo nel tempo con imaging di recente introduzione come la TAC spirale a strati sottili (restano, comunque, i dubbi sul rischio secondario all'uso continuato di radiazioni, soprattutto nei giovani). Per tumori di diametro maggiore di 4 cm si possono eseguire trattamenti percutanei TAC o RM-guidati con radiofrequenze, o, direttamente, un'enucleoresezione del tumore con risparmio del parenchima renale normale, sia a cielo aperto sia per via laparoscopica. La nefrectomia è oggi raramente indicata anche per tumori sintomatici, eccetto nei casi in cui vi siano sanguinamenti imponenti nel retroperitoneo che mettono in pericolo la vita del paziente.

Carcinoma renale

EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma renale (*renal cell cancer*, RCC) rappresenta circa il 3% di tutte le neoplasie. Nell'RCC, l'incidenza e la mortalità cancro-specifica hanno un singolare comportamento: nei paesi dove si registra la più alta incidenza, la mortalità cancro specifica è più bassa. Dal 1935 in poi, l'incidenza è andata progressivamente aumentando sia nelle donne (da 0,7 a 4,2 casi/100000) che negli uomini (da 1,6 a 9,6/100000). Dati recenti, tuttavia, registrano da un lato la stabilizzazione dell'incidenza e, dall'altro, una riduzione planetaria dei decessi, anche se il rischio di morte rimane alto con l'aumentare dell'età. Nel 1997 l'incidenza era di 9,1/100000 abitanti, mentre la mortalità di 3,5/100000. L'RCC ha la massima incidenza tra la 6ª e la 8ª decade di vita, ed è raro

nei pazienti al di sotto dei 40 anni. A più di 80 anni, il rischio di avere un RCC è meno alto che a 75 anni, ma il rischio di morire è più alto.

Dal 1950 negli Stati Uniti d'America, l'incidenza dell'RCC è aumentata del 126%, mentre la mortalità solo del 36,5% per anno. Questo fenomeno può essere parzialmente spiegato con l'aumentato numero di tumori asintomatici, scoperti incidentalmente quale risultato del largo uso del moderno imaging, con la possibilità, quindi, di "curarli" precocemente al loro insorgere. Agli inizi degli anni Settanta, solo il 10% dei tumori veniva scoperto incidentalmente, contro il 61% del 1998. Si fa risalire agli anni Sessanta il miglioramento della sopravvivenza, probabilmente a seguito dell'introduzione nella pratica clinica della nefrectomia radicale secondo la tecnica descritta da Robson. In virtù di questa tecnica, venivano asportati *en bloc* il rene con tutto il suo grasso, e il surrene, quando fino ad allora l'intervento consisteva in una nefrectomia semplice. Un ulteriore incremento della sopravvivenza si è avuto negli anni Ottanta, probabilmente a seguito dei buoni risultati ottenuti con il trattamento chirurgico dei sempre più numerosi casi di tumori di piccole dimensioni e di stadio più basso diagnosticati quasi sempre incidentalmente in corso di ecografia, TAC e RMN.

In conclusione, i fattori che influenzano i diversi pattern di incidenza e le diverse statistiche di mortalità si possono riassumere in:

1. complessiva aumentata longevità della popolazione;
2. aumentata accuratezza diagnostica e maggiore impiego delle moderne tecniche di imaging. A riprova di ciò, nelle aree del mondo dove sono associate minore longevità e minore impiego delle suddette tecniche si registrano una più bassa incidenza di RCC e un minore numero di lesioni neoplastiche più piccole.

- **Fattori di rischio.** Nella eziologia dell'RCC sono stati individuati numerosi fattori clinici e ambientali. Il *fumo di sigaretta* raddoppia il rischio di RCC e, da solo, è presente in circa 1/3 di tutti i casi di tumore del rene. L'*obesità* costituisce un fattore di rischio con una correlazione lineare tra aumento del peso corporeo e aumento del rischio di carcinoma renale. Tra i fattori ambientali e occupazionali associati allo sviluppo di RCC, ricordiamo l'esposizione cronica a sostanze come il *cadmio*, l'*asbesto* e i *derivati del petrolio*. La diffusione di tutti questi fattori ambientali anche fra le donne ha contribuito negli ultimi decenni a ridurre le differenze di prevalenza fra i due sessi. Anche l'esposizione a *radiazioni ionizzanti* e l'*abuso di analgesici* contenenti *acetaminofene* rappresentano importanti fattori di rischio. È importante ricordare anche che è descritta in letteratura un'aumentata incidenza di RCC in soggetti con IRC terminale e in trattamento emodialitico periodico che sviluppano la *malattia multicistica acquisita del rene* (AMCKD). In particolare, il rischio di sviluppare un RCC per questo tipo di pazienti è 30 volte maggiore rispetto alla popolazione normale. La neoplasia tipicamente si sviluppa dopo almeno 8-10 anni di dialisi, con un rapporto maschio/femmina di 7/1. Più grandi sono le cisti, maggiore è il rischio di trasformazione maligna. La prevalenza della malattia multicistica si aggira intorno al 35-50% dei pazienti in dialisi periodica, mentre il rischio di carcinoma renale in questa popolazione è del 5,8%. Di qui la necessità di sottoporli a costante controllo ecografico e, in presenza di *cisti complex* o di pareti cistiche ispessite, a TAC spirale a strati sottili. Questo monitoraggio, purtroppo, deve essere prolungato per tutta la vita, e non solo immediatamente prima della inclusione in lista d'attesa per trapianto di rene. Solo così si eviterà di diagnosticare voluminose neoplasie a carico del rene nativo, al primo controllo ecografico addominale in pazienti trapiantati dopo 15 anni di lista d'attesa senza un aggiornato controllo ecografico dei reni nativi. In ogni caso, tutte le lesioni cistiche "dubbie" dei pazienti in dialisi vanno sottoposte ad accertamento istologico per escludere la presenza di RCC.
- **Forme ereditarie di RCC.** Sebbene questa neoplasia si presenti prevalentemente in forma sporadica, è stata descritta come associata a numerose malattie ereditarie: la malattia di Von Hippel-Lindau, l'HLRCC (*hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma*), la sindrome di Birt-Hogg-Dube, il carcinoma renale papillare ereditario (HPRC), l'oncocitoma renale familiare, il cancro non polipoide ereditario del colon (HNPCC), la sclerosi tuberosa e l'ADPKD (*autosomal dominant polycystic kidney disease*).

La **malattia di von Hippel-Lindau (VHL)** si caratterizza per la presenza di una serie di tumori altamente vascolarizzati quali emangioblastomi retinici e del sistema nervoso centrale, carcinoma renale a cellule chiare (28-45% dei casi), feocromocitoma, neoplasie insulari del pancreas e cistoadenomi a carico di rene, pancreas ed epididimo.

La prevalenza di questa malattia nella popolazione è compresa tra 1:36 000 e 1:85 000 individui e oltre il 20-25% dei pazienti affetti sviluppa il feocromocitoma che si presenta spesso in forma multifocale o bilaterale. La malattia è causata dalla mutazione del gene VHL (vedi Eziopatogenesi).

HLRCC (hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma) è una sindrome in cui gli individui affetti sono a rischio di sviluppare leiomiomi cutanei e uterini (una percentuale significativa di pazienti è sottoposta a isterectomia tra i 20 e i 30 anni) e carcinoma renale. Il cancro del rene della sindrome HLRCC è una forma altamente aggressiva di carcinoma renale papillare di tipo 2. Il gene della HLRCC è localizzato sul cromosoma 1 e codifica per l'enzima del ciclo di Krebs, fumarato idratasi (FH).

La **sindrome di Birt-Hogg-Dube** è una sindrome autosomica dominante in cui gli individui affetti sono a rischio di sviluppare manifestazioni cutanee (presenza di fibrofolliculomatosi del viso, del collo e della parete anteriore del tronco) cisti polmonari, che possono manifestarsi con pneumotorace spontaneo, e tumori renali bilaterali, multifocali (15-30% dei casi). L'istotipo può essere variabile: oncocitoma, carcinoma a cellule cromofobe, a cellule chiare o di tipo papillare. Il gene BHD è stato recentemente identificato sul braccio corto del cromosoma 17.

Il **carcinoma renale papillare ereditario papillare (HPRC)** è una forma recentemente descritta di sindrome neoplastica ereditaria in cui gli individui affetti sono a rischio di sviluppare un carcinoma renale papillare bilaterale, multifocale di tipo 1. Gene responsabile di questa sindrome è l'oncogene c-Met localizzato sul cromosoma 7, che codifica per il recettore dell'HGF (*hepatocyte growth factor*).

L'**oncocitoma familiare** è caratterizzato dalla presenza di oncocitomi, spesso bilaterali e multicentrici. Spesso è presente insufficienza renale. Dall'imaging il più delle volte è difficile fare diagnosi di certezza circa la benignità delle lesioni. Non è stato identificato il gene responsabile della malattia.

Cancro non polipoide ereditario del colon (hereditary non-polyposis colon cancer, HNPCC): conosciuta anche come sindrome di Lynch, è una malattia autosomica dominante caratterizzata da due manifestazioni fenotipiche: la sindrome di Lynch I, che è caratterizzata dall'insorgenza di una neoplasia al colon a un'età media di circa 45 anni; la sindrome di Lynch II, che oltre al tumore al colon comprende lo sviluppo di neoplasie extracoloniche, a livello dell'endometrio, dell'ovaio, dello stomaco, del tratto urinario (2-9% dei casi) e dei dotti biliari.

L'HNPCC è causata da un evento mutazionale ricorrente a livello di uno dei 4 geni attualmente conosciuti essere coinvolti nel controllo e nella riparazione degli errori di replicazione del DNA (MSH2, MLH1, PMS1 e PMS2).

La **sclerosi tuberosa** è caratterizzata dalla presenza di angiofibromi cutanei, astrocitomi gigantocellulari cerebrali e retinici, rabdmiomi cardiaci e linfangioleiomiomi polmonari. A livello renale è possibile osservare la presenza di angiomiolipomi o carcinomi negli istotipi a cellule chiare, a cellule cromofobe o di tipo papillare. I geni responsabili sono il TSC1 (sul cromosoma 9) e il TSC2 (cromosoma 16).

ADPKD (autosomal dominant polycystic kidney disease): vedi malattie cistiche dei reni.

EZIOPATOGENESI

Studi ultrastrutturali e di immunoistochimica hanno dimostrato che le cellule da cui ha origine il carcinoma renale sono quelle che rivestono il tubulo prossimale. Negli ultimi anni, è stata acquisita un'enorme quantità di dati circa le basi molecolari del carcinoma renale.

Si ipotizza che nella patogenesi di questa neoplasia intervengano due fattori: quello genetico e quello ambientale. Nelle **forme ereditarie e familiari** il fattore genetico assume un ruolo determinante, mentre nelle forme sporadiche i fattori ambientali sono i maggiori imputati della tumorigenesi delle cellule del tubulo renale. Alla fine degli anni Settanta, si accertò, mediante l'analisi del cariotipo, che i membri di alcune famiglie affette da

carcinoma renale familiare presentavano una traslocazione tra il braccio corto del cromosoma 3 e quello lungo del cromosoma 8. Solo i membri della famiglia con questa alterazione sviluppavano la neoplasia. In seguito furono descritte anche altre traslocazioni come quella tra il cromosoma 3 e il 6 o tra il 3 e l'11. Queste traslocazioni suggerirono un possibile ruolo di un gene presente sul cromosoma 3 nell'eziologia del carcinoma renale. Seguirono una serie di studi di genetica molecolare in pazienti affetti dalla malattia di von Hippel-Lindau (VHL) da cui emerse che i soggetti affetti da questa malattia presentavano la perdita di entrambi gli alleli di un gene oncosoppressore sul cromosoma 3, mentre i familiari non affetti presentavano la perdita di uno solo degli alleli (vedi prima). Secondo l'ipotesi di Knudson, un'anomalia costituzionale del cromosoma 3 veniva ereditata dai membri di queste famiglie, ma era necessario un secondo evento genetico che causava la perdita del rimanente allele sano per provocare lo sviluppo della malattia.

Le mutazioni a carico del gene VHL esitano in una perdita della normale funzione di pVHL con conseguente promozione dei processi angiogenetici e di proliferazione cellulare: questo meccanismo permette di spiegare la notevole vascolarizzazione dei tumori che caratterizza questa sindrome. La perdita di funzione del gene VHL è critica anche nello sviluppo del carcinoma renale sporadico. La maggior parte dei pazienti con la forma sporadica infatti, presenta mutazioni che comportano l'inattivazione del gene VHL e per tale ragione il carcinoma renale rappresenta un bersaglio ideale per i nuovi farmaci ad azione antiangiogenica. Tra gli altri geni coinvolti nella patogenesi del carcinoma renale ricordiamo quelli descritti nelle sindromi ereditarie caratterizzate anche dalla presenza di neoplasie renali (c-Met, BHD, FH ecc.), il cui ruolo però nelle forme sporadiche resta da determinare.

ANATOMIA PATOLOGICA

Si tratta di neoplasie di dimensioni variabili, spesso notevoli con un diametro che può raggiungere anche i 20 cm; possono localizzarsi in sede mediorenale, ai poli o sostituire del tutto il rene in caso di tumori di grandi dimensioni; non sono dotate di una vera capsula, ma spesso sono circondate da una pseudocapsula costituita da parenchima renale compresso per l'espansione della neoplasia. Occasionalmente, è possibile osservare nodi satelliti di minori dimensioni nel parenchima renale residuo. Hanno una consistenza molle, un caratteristico colore giallo-zolfo o giallo-ocra a cui si associano aree rossastre dovute a stravasi emorragici e aree bianco-grigiastre esiti di fenomeni di necrosi. Nel contesto della massa è possibile talvolta trovare cavità pseudocistiche formatesi a seguito della necrosi colliquativa del tessuto o a estesa dissociazione emorragica. Caratteristica è la permeazione neoplastica delle vene renali: ammassi di cellule possono zaffare il lume venoso ed estendersi dalla vena renale alla vena cava inferiore fino a raggiungere l'atrio destro. Al **microscopio ottico** è possibile osservare una distribuzione cellulare in tubuli, che ricorda l'origine della neoplasia, oppure in acini o papille. Si distinguono i seguenti istotipi: carcinoma renale a cellule chiare (75%), papillare (10%), cromofobo (5%), dei dotti collettori di Bellini (1%) e tipi rari e di recente definizione (carcinoma renale cistico multiloculare; carcinoma renale midollare; associato a traslocazione Xq11,2/TFE3; associato a neuroblastoma; tubulare mucinoso a cellule fusate). Ricordiamo infine che il grado di differenziazione nucleare rappresenta una delle caratteristiche microscopiche più importanti che si correla, in maniera indipendente, con la sopravvivenza in tutti gli stadi. La classificazione più largamente impiegata del grado di differenziazione nucleare è quella di Fuhrman che distingue 4 differenti categorie.

QUADRO CLINICO

Il carcinoma renale può rimanere clinicamente occulto per gran parte del suo decorso. La classica triade di presentazione, **dolore, ematuria e massa palpabile**, si manifesta, ormai, solo nel 9% dei pazienti e spesso è indicativa di malattia avanzata. Circa il 30% dei pazienti con carcinoma renale ha malattia metastatica alla diagnosi, mentre il 25% presenta, all'esordio, malattia localmente avanzata.

In oltre il 50% dei casi il carcinoma renale viene diagnosticato in **maniera occasionale**, quando è ancora clinicamente silente, in corso, cioè, di un'ecografia o di una TAC eseguite per altri motivi.

I **segni e sintomi sistemici** dovuti alla neoplasia renale sono l'astenia, la febbre, l'anemia, la perdita di peso, la cachessia, i dolori ossei da metastasi. Il varicocele, quando presente, è un vari-

cocele cosiddetto sintomatico in quanto costituisce un segno clinico della malattia. Esso è secondario alla compressione della vena spermatica nel suo sbocco nella vena renale quando è presente a sinistra, o nello sbocco in vena cava inferiore quando presente a destra. È comunque, segno di malattia localmente avanzata. Accanto a questi sintomi ve ne sono altri riferibili a sindromi **paraneoplastiche**. Il rene produce, normalmente, alcune sostanze quali l'1,25-diidrossicolecalciferolo, la renina, l'eritropoietina e le prostaglandine; queste stesse sostanze possono essere prodotte in eccesso dalla massa tumorale. Per esempio, l'**ipersecrezione di eritropoietina** è la causa della poliglobulia presente all'esordio nel 5% circa dei tumori renali, mentre l'**aumento della renina** è causa di ipertensione arteriosa. L'ipertensione, presente nel 20% dei casi, può anche essere spiegata con la presenza di fistole arterovenose, ostruzione ureterale, compressione dell'arteria renale o di un suo ramo, o a seguito di policitemia. Più difficile da spiegare è l'**ipercalcemia**, probabilmente secondaria alla produzione da parte del tumore di un certo numero di fattori circolanti che stimolano il riassorbimento osseo e aumentano quello tubulare di calcio, quali il TGF- α (*transforming growth factor alpha*), il PTH-rp (*parathormone-related protein*), alcune citochine, prostaglandine e 1,25 diidrossi vitamina D. Una particolare sindrome paraneoplastica che si riscontra in circa il 7% dei pazienti con carcinoma renale, è la **sindrome di Stauffer**, spesso associata a cattiva prognosi. Consiste in un'epatite reattiva aspecifica caratterizzata da alterazione dei test di funzionalità epatica, riduzione dei globuli bianchi, febbre, aree di necrosi epatica in assenza di metastasi epatiche. Questa sindrome regredisce dopo l'asportazione del tumore.

DIAGNOSI

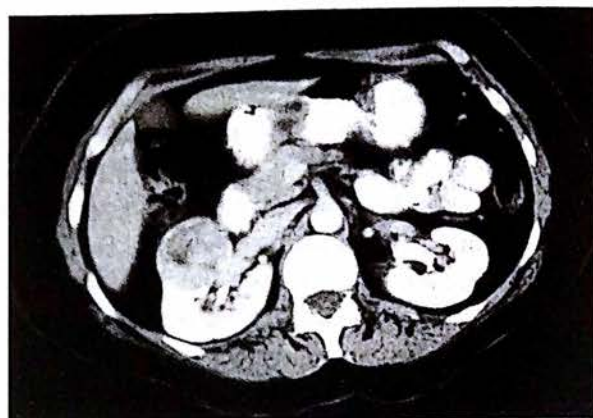
Tra gli esami di laboratorio che risultano alterati in pazienti con carcinoma del rene ricordiamo l'esame delle urine, che mette in evidenza la presenza di sangue. La **microematuria** diagnosticata occasionalmente può anche essere il punto d'avvio per ulteriori indagini. Tra gli esami ematochimici ricordiamo l'aumento della VES, che costituisce il riscontro laboratoristico più comune, ma non specifico. Molto frequentemente vi è un'anemia microcitica dovuta alle perdite ematiche e alla ridotta produzione di globuli rossi.

Fino ad alcuni anni fa l'urografia ev era l'esame principale nella diagnosi di un tumore renale in presenza di un episodio di macroematuria. Attualmente, l'urografia ev è stata sostituita dall'ecografia come primo esame da eseguire nel sospetto di una neoplasia renale. Inoltre, con l'uso sempre più diffuso di ecografia, TAC e RM, i tumori renali sono diagnosticati sempre più di frequente in maniera occasionale e quindi in uno stadio precoce, quando sono ancora asintomatici.

All'**urografia**, il sospetto di una neoplasia renale consegue alla presenza di alterazioni del regolare disegno pielocaliciale. Infatti, è possibile evidenziare dislocazioni, stiramenti di singoli calici o di interi gruppi caliciali, con immagini di **plus** al loro interno. La presenza di una massa può dare origine, inoltre, a immagini riferibili a fenomeni compressivi delle vie escrettrici, quali caliectasie o idronefrosi. Il rene può essere completamente escluso per la presenza di una grossa neoformazione o di un trombo nella vena renale. La presenza di calcificazioni nel contesto della neoplasia aiuta nella diagnosi differenziale fra una cisti renale semplice e una forma tumorale maligna: queste, infatti, sono riscontrabili nell'87% dei carcinomi renali e in meno dell'1% delle cisti renali semplici.

L'**ecografia** ha assunto un ruolo rilevante nella diagnosi della neoplasia renale poiché è il primo esame che si esegue in caso di ematuria, o di qualsiasi altra sintomatologia addominale. Per formazioni di diametro superiore ai 2 centimetri, l'ecografia permette di eseguire una corretta diagnosi differenziale tra una massa solida e una cistica: le cisti sono individuabili per l'assenza di echi interni, la buona trasmissione degli ultrasuoni, la forma rotondeggiante od ovale, l'ombra acustica che origina dai contorni della cisti. Le masse solide appaiono come zone a ecogenicità variabile. I tumori più iperecogeni sono gli angiomiolipomi, ma i carcinomi possono presentare quadri ecografici simili. Esistono, inoltre, tumori che si presentano come aree ipo- o isoecogene, che devono essere differenziati dalle cisti o dalle piramidi di Bertin ipertrofiche. I contorni dei tumori sono solitamente irregolari, anche se i piccoli tumori hanno margini lisci e ben definiti e

Figura 21.2 Immagine TC di un tumore del rene di destra. Caratteristici sono la diversa densità della neoplasia rispetto al parenchima renale sano e l'aspetto disomogeneo all'interno del tumore.



non alterano il profilo renale. L'ecografia, quindi, non può essere considerata un esame altamente specifico e il riscontro di una massa esige un approfondimento diagnostico mediante TAC o RMN.

A oggi, tuttavia, l'indagine di imaging di scelta, anche in funzione della pianificazione del trattamento, è la TAC spirale 3D (tridimensionale) a strati sottili con mezzo di contrasto, che offre la possibilità di ricostruzione tridimensionale con sottrazione di immagini che offrono una adeguata accuratezza diagnostica sia sulla invasione venosa sia sullo stato dei linfonodi locoregionali (angio-TAC). Il tumore appare di solito come una massa ipo- o isodensa ed è caratterizzato da un minor *contrast-enhancement* rispetto al parenchima sano dopo iniezione di mezzo di contrasto. Nell'ambito della massa la presenza di aree a densità minore rispetto a quella del tumore è indice di necrosi o colliquazione, mentre le zone calcifiche appaiono come aree iperdense. La TAC, inoltre, è una metodica di stadiazione per la buona visualizzazione delle strutture retroperitoneali (grandi vasi e linfonodi) e degli organi più comunemente sede di metastasi (Fig. 21.2). La sensibilità della TAC si aggira intorno al 95-100%.

La **RM** è oggi una metodica utilizzata soprattutto nei soggetti con comprovata allergia al mezzo di contrasto iodato o quando le immagini TAC mancano di sufficiente chiarezza. Di recente l'introduzione del gadolinio ha aumentato la sensibilità di questa metodica, portandola come per la TAC intorno al 95%. L'RMN, invece, è la metodica di scelta per lo studio dell'invasione neoplastica dei grossi vasi e degli organi circostanti (angio-RMN).

L'**arteriografia** è un esame invasivo, che in era pre-TAC era l'unico in grado di identificare con un certo margine di certezza un carcinoma renale rendendone evidente l'abnorme vascolarizzazione. Attualmente l'arteriografia riveste un ruolo piuttosto limitato.

Nella valutazione della vena cava inferiore può essere utilizzato l'**ecocolor-Doppler**, che permette di definire con accuratezza la presenza di trombi sia della vena renale sia della vena cava, l'estensione craniocaudale dei trombi cavali e l'eventuale interessamento delle vene epatiche, sebbene la tecnica diagnostica più accurata per documentare l'estensione cavale e l'interessamento dell'atrio destro sia l'**ecografia transesofagea**.

Infine è da ricordare la PET-TAC che trova impiego nella caratterizzazione di masse sospette per ripresa di malattia sia locale che a distanza.

STADIAZIONE E PROGNOSI

Il TNM è, oggi, la classificazione maggiormente in uso. Si basa sull'estensione della neoplasia, sull'interessamento linfonodale e sulla presenza di metastasi a distanza (Tab. 21.3). Esso si distingue in cTNM e pTNM, a seconda che i dati stadianti provengano da valutazioni strumentali di tipo clinico (cTNM), quali la TAC o altre indagini di imaging, oppure da conferme istologiche (pTNM), per esempio su specimen chirurgico.

Tabella 21.3 Classificazione TNM

Tumore primitivo (T)

- Tx Tumore primitivo non definibile
 T0 Tumore primitivo non evidenziabile
 T1 Tumore della dimensione massima di 7,0 cm, confinato al rene
 T1a Tumore <4 cm
 T1b Tumore >4 cm e <7 cm
 T2 Tumore della dimensione massima oltre i 7,0 cm, confinato al rene
 T3 Tumore che invade le grosse vene o la ghiandola surrenale o i tessuti perineali, ma non oltre la fascia di Gerota
 T3a Tumore che invade la ghiandola surrenale o il tessuto perineale¹ ma che non va oltre la fascia di Gerota
 T3b Tumore che invade macroscopicamente la/e vena/e renale/i² o la vena cava al di sotto del diaframma
 T3c Tumore che invade macroscopicamente la vena cava al di sopra del diaframma
 T4 Tumore che invade oltre la fascia di Gerota

Nota: 1. Include il grasso del seno renale (peripelvico)

Linfonodi regionali (N)

- Nx Linfonodi regionali non valutabili
 N0 Linfonodi regionali liberi da metastasi
 N1 Metastasi in un singolo linfonodo regionale
 N2 Metastasi in più linfonodi regionali

Metastasi a distanza (M)

- Mx Metastasi a distanza non accertabili
 M0 Metastasi a distanza assenti
 M1 Metastasi a distanza presenti

Raggruppamento in stadi**STADIO I**

T1, N0, M0

STADIO II

T2, N0, M0

STADIO III

T1, N1, M0

T2, N1, M0

T3, N0, N1, M0

STADIO IV

T4, N0, N1, M0

Ogni T, N2, M0

Ogni T, Ogni N, M1

La stadiazione patologica rimane il fattore prognostico più importante. Il grado istologico, riflettendo morfologicamente l'aggressività biologica del tumore, sembra definire ulteriormente l'evoluzione della malattia. Recentemente alcuni Autori hanno messo in evidenza come la ploidia e la morfometria si possano correlare con la progressione e la sopravvivenza.

L'interessamento dei linfonodi locoregionali è un fattore prognostico più sfavorevole dell'invasione della vena renale o della cava, isolatamente. Infatti, meno del 20% dei pazienti con linfonodi metastatici sopravvive a 5 anni dall'intervento. Il superamento della fascia di Gerota e l'**invasione del grasso perirenale** riducono la sopravvivenza dopo 5 anni al 60%, mentre l'estensione del tumore agli organi contigui la riduce fino al 5%.

Le lesioni metastatiche si localizzano, nell'ordine, al polmone, alle ossa, ai linfonodi, al surrene omolaterale, alla vena cava, all'encefalo, agli organi circostanti (colon, pancreas) e al rene controlaterale (Fig. 21.3).

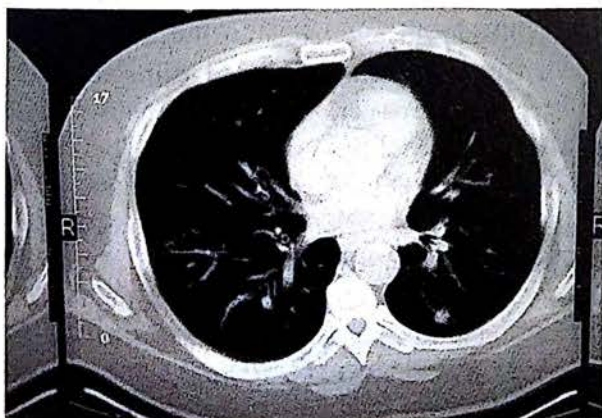


Figura 21.3 Immagine TC del torace: è visibile la presenza di una piccola area tondeggianti alla periferia del polmone destro, riferibile a una metastasi metacrona di un tumore del rene.

TRATTAMENTO

Chirurgia

NEFRECTOMIA RADICALE

Rappresenta il *gold standard* del trattamento chirurgico dell'RCC. Essa, secondo la tecnica di Robson, prevede la asportazione del rene, del surrene e del grasso peri- e pararenale all'interno della fascia di Gerota, previa legatura dei vasi. Ancora oggi, è controversa la esecuzione e la estensione della linfadenectomia locoregionale. La via di accesso chirurgico è di fondamentale importanza. Essa tiene conto di molti fattori: le dimensioni della massa, il lato, lo stato nutrizionale del paziente, le comorbidità, la necessità di eseguire una estesa linfadenectomia, e, non ultima, l'esperienza del chirurgo. Si distinguono almeno quattro vie di accesso: lombotomica, toraco-freno-laparotomica, transaddominale, laparoscopica. La **via lombotomica sopracostale** offre i seguenti vantaggi: diretto accesso al rene senza invadere altre "cavità", pleurica o addominale; risparmio del fascio vascolo-nervoso sottocostale, evitando gli anestetismi da denervazione della emiparete addominale corrispondente; agevole accesso al peduncolo vascolare con immediata legatura del tronco principale dell'arteria. La **via transaddominale** offre il duplice vantaggio di controllare preventivamente i vasi senza manipolare la loggia renale e risolvere chirurgicamente altre comorbidità. L'**approccio laparoscopico** rappresenta una via di accesso alternativa alla chirurgia tradizionale. Dal 1992, quando fu eseguita per la prima volta, si va sempre più imponendo. I vantaggi sono rappresentati dalla più breve ospedalizzazione, dalle minori perdite di sangue e da una migliore compliance del paziente. L'indicazione alla laparoscopia, oggi, in mani esperte, si estende anche a tumori fino a 7-8 cm. I risultati in termini di sopravvivenza della nefrectomia laparoscopica sono sovrapponibili a quelli della chirurgia aperta. Le controindicazioni alla sua esecuzione sono assolute nel trombo venoso neoplastico, nei tumori molto voluminosi (>10 cm), nelle linfadenopatie ilari, nella obesità, quando presenti tenaci aderenze per pregressi interventi per via addominale, nelle malattie infiammatorie.

I problemi, tuttavia, su cui, oggi, si discute sono:

1. le piccole masse, in particolare se osservarle senza trattarle, o, piuttosto, rimuoverle chirurgicamente o con tecniche ablative mininvasive;
2. la radicalità nella nefrectomia;
3. la chirurgia laparoscopica;
4. il ruolo della nefrectomia nella malattia avanzata.

L'incremento notevole della diagnosi delle piccole masse renali, a iniziare dagli anni Novanta, ha favorito l'affermazione della chirurgia *nephron sparing*, che consiste nella asportazione della massa tumorale risparmiando il restante rene. Le dimensioni della massa sono un parametro predittivo di malignità: al di sotto di 1 cm, sono maligne nel 54% dei casi; fra 2-3 cm, nel 78%; fra 4-5 cm, nel 90,1%. Le dimensioni della massa correlano con il potenziale metastatico dell'RCC: masse al di sotto di 2 cm hanno 0% di possibilità di dare metastasi a distanza; fra 2-3 cm, 1,2%; fra 3-4 cm, 3,9%; fra 4-7 cm, 11,7%. Le opzioni terapeutiche per le piccole masse sono rappresentate dalla: osservazione, agobiopsia diagnostica, terapie ablative, asportazione chirurgica. L'osservazione può evitare i rischi della chirurgia e/o delle altre metodiche ablative, ma non quelli di progressione locale o di metastasi ai linfonodi o a distanza, anche nel breve periodo, come anche non riesce a evitare gli effetti sconosciuti delle radiazioni delle ripetute TAC, necessarie per seguirne nel tempo il rateo di crescita. L'osservazione andrebbe riservata, quindi, alle lesioni più piccole, al di sotto del cm e in soggetti più anziani e non idonei alla chirurgia. L'agobiopsia ha una sensibilità diagnostica del 52-90%, e una specificità del 33-92%. La indicazione al momento viene riservata alle masse sospette metastasi di altre neoplasie o al linfoma primitivo del rene. Il tumore renale, comunque, ancora oggi è forse uno degli ultimi tumori che viene trattato senza una diagnosi istologica preoperatoria, in virtù del fatto che masse di diametro superiore a 1 cm sono maligne nel 92% dei casi. Buoni risultati vengono riportati con l'ablazione: crioterapia, radiofrequenze (RFA), termoterapia con microonde, laser interstiziale, fotoradiatione interstiziale, chemioablazione

con etanolo, acido acetico, fenolo. Tale tecniche mininvasive hanno in comune lo svantaggio di non fornire alcun materiale biologico per una valutazione istologica. A oggi, la ablazione di piccole masse renali trova unanime indicazione nei soggetti più anziani con comorbidità o con tumori multipli o recidivi, di diametro inferiore a 3,5 cm, lontane dai grossi vasi. Al momento, il *gold standard* del trattamento delle piccole masse renali è la nefrectomia parziale con risparmio dell'organo (*nephron sparing surgery*, NSS). Il razionale della NSS elettiva è che il 10-25% delle piccole masse renali è benigno e che la sopravvivenza che si ha con questa tecnica è sovrapponibile a quella che si ottiene con la nefrectomia radicale, con il grosso vantaggio di preservare una maggiore quantità di parenchima funzionante, anche se non si hanno ancora dati sulla ESRF (*end stage renal function*) a lunghissimo termine. Essa trova indicazioni assolute nelle forme bilaterali, nelle piccole masse in rene funzionalmente unico, nelle severe insufficienze renali. Indicazioni relative possono essere i tumori piccoli monolaterali con rene controlaterale compromesso. Indicazioni elettive sono, invece, masse monolaterali inferiori a 4 cm con rene controlaterale normale specialmente nei pazienti giovani, e quando la lesione è periferica. Rispetto alla nefrectomia radicale, c'è lo svantaggio di una maggiore percentuale di recidiva locale, 0,8 % vs 5,4 rispettivamente. Mentre è descritto il vantaggio di una riduzione della proteinuria e, soprattutto, di una maggiore percentuale di casi con creatinina al di sotto di 2 mg/dl. Le complicanze di questa innovativa procedura chirurgica sono piuttosto modeste: una mortalità intorno all'1,2%, fistole urinose e urinomi nel 7%, sanguinamento dalla superficie del rene residuo nel 2,4%, necrosi tubulare acuta (ATN) a carico della unità renale sottoposta a NSS nel 3%, recidiva locale nel 3,2%.

SITUAZIONI PARTICOLARI

- **RCC con invasione vascolare.** Gradi diversi di invasione vasale possono essere presenti fino al 10% dei casi di RCC, essendo ben noto il tropismo per la crescita endovenosa. È il rene destro più frequentemente interessato con vegetazioni neoplastiche che invadono la vena cava inferiore, e si estendono fino all'atrio destro. Quando non ci sono altre localizzazioni di malattia, la completa asportazione del trombo neoplastico migliora sensibilmente la prognosi di questi pazienti.
- **La nefrectomia nella malattia metastatica.** La prognosi del paziente con RCC metastatico non trattato è cattiva, con una "storica" sopravvivenza libera da malattia a 3 anni inferiore al 5%. Comunque, l'esperienza degli ultimi 15 aa. ha dimostrato che in casi selezionati si ottengono risposte durevoli e complete anche per periodi lunghi associando alla nefrectomia citoriduttrice la immunoterapia. Due studi prospettici randomizzati hanno concluso che il fattore predittivo di prognosi più importante nella malattia metastatica è il performance status. Le metastasi di piccolo volume, specialmente se polmonari, tendono a rispondere meglio, e la sopravvivenza dei pazienti sottoposti a nefrectomia associata alla immunoterapia è lievemente, ma significativamente, maggiore rispetto alla immunoterapia da sola. Al contrario, nei pazienti con malattia più avanzata e con cattivo PS, la nefrectomia non offre alcun beneficio.

Terapia medica

Il carcinoma renale è un tumore **resistente alla chemioterapia** e tra i numerosi farmaci antiblastici che sono stati sperimentati negli studi clinici, solo tre agenti hanno ottenuto risposte obiettive, anche se con una attività piuttosto marginale: floxuridina, 5 fluoruracile e vinblastina. Recentemente sono stati testati nuovi agenti tra cui i taxani, camptotecine, antracicline, agenti antifolati e alchilante, con risultati piuttosto deludenti. Studiando il meccanismo della farmaco-resistenza nel carcinoma renale è stato dimostrato che circa l'80% delle cellule neoplastiche esprime il gene MDR1 (*multi drug resistance type 1*) che codifica per la P-glicoproteina che sfrutta l'energia derivante dall'idrolisi dell'ATP per espellere fuori dalla cellula, contro gradiente, una grande varietà di sostanze citotossiche, inclusi i chemioterapici.

Un ruolo più promettente sembrava essere svolto dall'**immunoterapia**. Nella sua formulazione più comune, prevede la somministrazione di farmaci immunostimolanti come l'interleuchina 2 (IL-2) o l'interferone, da soli o in combinazione tra loro o con farmaci antiblastici.

Una delle più stimolanti prospettive è stata l'introduzione nell'organismo di cellule del sistema immunitario attivate *in vitro* con sostanze immunomodulanti, essenzialmente **IL-2**. In un primo

tempo sono state utilizzate le cellule LAK (*lymphocyte-activated killer cells*), cioè i linfociti prelevati dal sangue periferico, attivati con IL-2 e reinfusi nel paziente. Più sofisticata è la tecnica che prevede l'uso delle cellule TIL (*tumor infiltrating lymphocytes*), linfociti infiltranti il tumore. Estratti dal tumore i linfociti teoricamente già attivati contro gli antigeni delle cellule tumorali, questi vengono fatti proliferare *in vitro* con IL-2 e reinfusi nel paziente.

Allo stato attuale non c'è nessuna evidenza che la terapia con cellule LAK o cellule TIL somministrata con interleuchina migliori la sopravvivenza. Migliori risultati, invece, sono stati ottenuti con l'impiego degli autovaccini con cellule dendritiche autologhe od omologhe, ottenute attraverso aferesi da sangue periferico del paziente da trattare o da donatori compatibili. Le cellule dendritiche, che sono le più potenti cellule in natura in grado di presentare gli antigeni al sistema immunitario per il loro riconoscimento/processazione, vengono "caricate" *in vitro* con gli antigeni tumorali ottenuti da lisato di cellule del tumore renale dopo nefrectomia o, in assenza dello specimen chirurgico, da colture cellulari di carcinoma renale. Quindi, vengono messe in coltura ed espanse. Vengono, successivamente, iniettate nel paziente in aree perilinfonodali superficiali quali le regioni inguinali. Le cellule dendritiche migrano spontaneamente nei linfonodi, dove avviene la presentazione degli antigeni alle cellule del sistema immunitario dell'ospite con l'avvio della cascata di eventi che porteranno alla reazione di rigetto degli antigeni tumorali con conseguente citolisi.

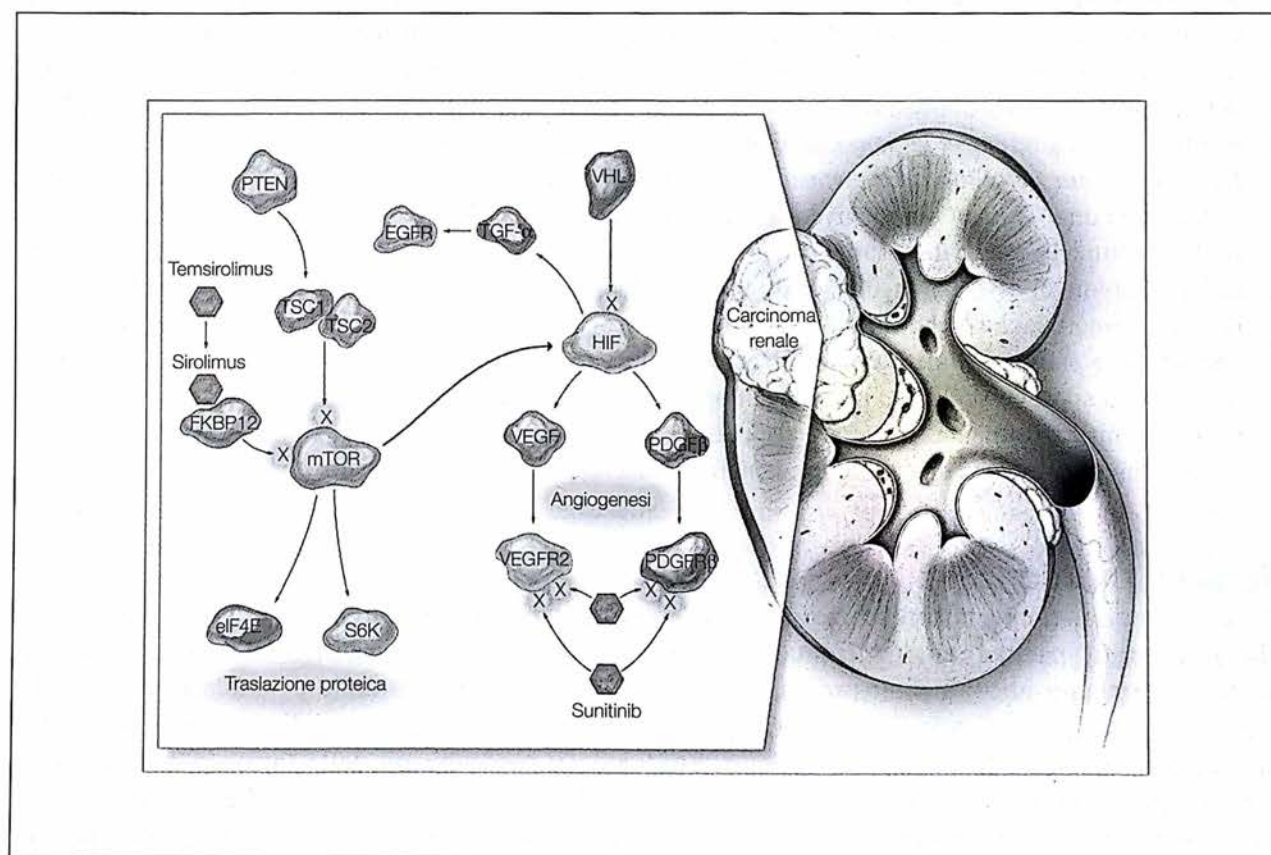


Figura 21.4 Vie di trasduzione del segnale e terapie a bersaglio molecolare nel carcinoma renale. VHL, von Hippel-Lindau protein; HIF, hypoxia-inducible factor; TGF- α , transforming growth factor α ; VEGF, vascular endothelial growth factor; PDGF- β , platelet-derived growth factor- β ; EGFR, epidermal growth factor receptor; VEGFR2, VEGF receptor 2; PDGFR- β , PDGF receptor- β ; PTEN, phosphatase and tensin homologue; TSC1 and TSC2, tuberous sclerosis complex 1 and 2; FKBP12, FK506-binding protein 12 kD; mTOR, mammalian target of rapamycin complex 1 kinase; eIF4E, eukaryotic translation initiation factor 4E; e S6K, S6 kinase (da Brugarolas J, *N Engl J Med* 356:185, January 11, 2007). Copyright © [2007], Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

La comprensione dei meccanismi patogenetici coinvolti nell'insorgenza del carcinoma renale, ha portato allo sviluppo di nuovi farmaci mirati su bersagli molecolari (*targeted drug*) con risultati ottimali. Nel 75% dei carcinomi renali sporadici sono state riscontrate mutazioni del gene VHL che sono responsabili della iper-espressione di vari geni coinvolti nell'angiogenesi. Nell'RCC, inoltre, risultano attivate anche la via di trasduzione del segnale mediata dal recettore per l'EGF e la via di mTOR (*mammalian target of rapamycin*) che regolano la crescita e la sopravvivenza cellulare. Oltre al temsirolimus (inibitore di mTOR), sono state studiate altre due differenti strategie per inibire questi bersagli: gli anticorpi monoclonali (bevacizumab) e le piccole molecole ad azione inibitoria sull'attività tirosin-chinasica come il sorafenib e il sunitinib. Sia il sunitinib sia il sorafenib inibiscono la vie del VEGF e del PDGF, agendo, almeno in parte, sul recettore 2 del VEGF (VEGF2) e sul recettore β del PDGF (PDGF- β), entrambi recettori tirosin-chinasici. Nei trial clinici, sunitinib e sorafenib hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con carcinoma renale a cellule chiare metastatico (Fig. 21.4).

CARCINOMA RENALE

Epidemiologia

Frequenza in aumento (attualmente 6% di tutte le neoplasie).

5^a-7^a decade.

M/F = 2-3:1.

Eziologia

Forme familiari e sporadiche. Familiari: alterazioni geniche codificate (traslocazioni 3-8, 3-6, 3-11). Sporadiche: alterazioni geniche causate da oncògeni ambientali (fumo, fenacetina, amianto, cadmio, thoro-trast).

Anatomia patologica

Rotondeggiante, generalmente fornito di capsula, colore giallo variegato da aree emorragiche.

MO: a cellule chiare; a cellule scure o granulari; a cellule miste; 3 o 4 gradi (G 1-4) a seconda della differenziazione.

Metastasi: polmoni, fegato, ossa, surreni, rene controlaterale (metastasi o seconda neoplasia?).

Sintomatologia

Macroematuria, dolore, massa lombare nei casi avanzati, oggi più spesso sintomi singoli o asintomatici perché scoperti in seguito a esami eseguiti per altri motivi ("incidentalomi"), ipertensione (da aumentata produzione di renina o da shunt arterovenoso); sintomi generali di neoplasia nelle forme avanzate; sintomi dovuti alle localizzazioni metastatiche; sindromi paraneoplastiche (febbre, sindrome di Staufer, ipercalcemia, sindrome di Cushing ecc.).

Diagnosi

Laboratorio: esame urine (micro- o macroematuria), anemia normocromica normocitica, policitemia (5%, da iperproduzione di eritropoietina), ipercalcemia, alterazioni funzione epatica.

Strumentale: ecografia, urografia endovenosa, arteriografia, scintigrafia ossea, TAC/RM.

Prognosi

T1 = sopravvivenza del 100% dopo 5 anni dalla diagnosi.

T2 = sopravvivenza del 70-80% dopo 5 anni dalla diagnosi.

T3 = sopravvivenza del 65% dopo 5 anni dalla diagnosi.

T4 = sopravvivenza del 40% dopo 5 anni dalla diagnosi.

M1 = sopravvivenza del 15% dopo 2 anni dalla diagnosi.

Terapia

T1-2-3: nefrectomia radicale; T4, metastasi linfonodali e/o a distanza: chirurgia palliativa con immunoterapia.

Tumore di Wilms

Il tumore di Wilms, definito anche *nefroblastoma*, è la più comune neoplasia del tratto urogenitale in età pediatrica. La diagnosi di questo tumore è posta, generalmente, in pazienti tra 1 e 5 anni di vita. Raramente la neoplasia si riscontra nell'adolescenza e in età adulta. Si presenta in forma bilaterale nel 5% dei casi.

Nel 9-15% dei casi, la neoplasia si associa ad anomalie congenite sia dell'apparato urogenitale, come ipospadia, criptorchidismo, rene a ferro di cavallo ecc., sia al di fuori di esso quali l'aniridia e l'emiipertrofia. Non sono rilevabili differenze di frequenza tra i due sessi; nei paesi orientali l'incidenza sembra essere minore rispetto all'Europa o agli Stati Uniti.

EZIOLOGIA

La frequenza con cui la neoplasia si presenta in forma bilaterale o associata a sindromi malformative congenite, oltre alla precocità con cui si manifesta, ha fatto nascere l'ipotesi che un fattore genetico abbia un ruolo fondamentale nella genesi del tumore di Wilms. Per spiegare l'eziopatogenesi della neoplasia è stata proposta un'ipotesi eziopatogenetica simile a quella presentata da Knudson e Strong per il retinoblastoma.

Si ipotizza che la predisposizione genetica al tumore derivi da un'alterazione genetica ereditata in un cromosoma (1° allele mutato), mentre l'altra alterazione necessaria perché si sviluppi il tumore viene acquisita più tardi nel cromosoma sano (2° allele mutato).

Nel bambino che non eredita la predisposizione, naturalmente, occorrono due mutazioni affinché la malattia si manifesti. Da ciò deriva anche il fatto che nei pazienti con un'alterazione genomica ereditata (quelli, cioè, con tumore di Wilms bilaterale o associato ad altre malformazioni) l'età d'insorgenza del tumore è più precoce rispetto alla forma non ereditaria, in quanto basta una sola mutazione perché si generi la neoplasia. Tuttavia, la scarsa prevalenza di forme familiari (<1%) fa pensare a un processo eziopatogenetico più complesso rispetto al semplice schema di duplice mutazione discusso.

Fra le alterazioni genomiche che più frequentemente vengono riscontrate va ricordata la *delezione del braccio corto del cromosoma 11*. Il gene implicato in questo caso è il *WT1*, gene oncosoppressore deputato al controllo dello sviluppo embrionario delle vie urogenitali. La sua delezione implica, quindi, oltre alla formazione della neoplasia anche la comparsa dei difetti del tratto genitourinario che frequentemente si associa al tumore di Wilms.

ANATOMIA PATOLOGICA

La neoplasia si presenta come una massa lobulata, di colore grigiastro al taglio, composta di materiale dall'aspetto mucinoso. *Istologicamente* si distinguono tre componenti: epiteliale, stromale e blastomatoso (cellule mesenchimali). L'aspetto istologico rappresenta uno dei parametri più importanti ai fini prognostici. Infatti, in presenza di anaplasia cellulare o di aspetti sarcomatoidi l'istologia è definita sfavorevole in relazione alla prognosi.

Il tumore di Wilms metastatizza per via linfatica (nei linfonodi retroperitoneali), per via ematica (generalmente nei polmoni, nel fegato, nel diaframma) e per via diretta. Come il carcinoma renale presenta spiccata tendenza all'invasione vasale. Circa il 10% dei pazienti presenta, già al momento della diagnosi, metastasi a distanza.

SINTOMATOLOGIA

Il più comune sintomo di esordio è rappresentato dalla comparsa di una *massa palpabile addominale* (83% dei casi). La massa, spesso, è di notevoli dimensioni, non limitata a un solo lato dell'addome, apprezzabile alla palpazione come una superficie liscia e sferica. Può associarsi a *dolore addominale*, nonché a *sintomi generali* quali astenia, febbre, perdita di peso, presenti in circa la metà dei pazienti. Circa un quarto dei pazienti presenta *micro- o macroematuria*. Altro sintomo è l'*ipertensione* da riferirsi all'aumento della renina dovuto o all'ipoafflusso di sangue al rene per la compressione da parte della neoplasia o alla produzione diretta di renina da parte del tumore.

DIAGNOSI

L'esame emocromocitometrico mette in evidenza, generalmente, un'anemia normocromica normocitica. L'esame dell'urina mostra frequentemente micro- o macroematuria.

All'**urografia**, il quadro classico è rappresentato dalla distensione del contorno renale associata alla deviazione, in genere mediale, delle vie escrettrici. La mancata visualizzazione del parenchima renale, di frequente riscontro, avviene quando la massa tumorale sostituisce, in toto, il rene o invade e ostruisce i vasi renali o, più frequentemente, per ostruzione neoplastica del sistema collettore. L'**ecografia** rappresenta una metodica diagnostica fondamentale, utilizzata anche come test di screening nei bambini entro i 2 anni di vita. Permette di visualizzare una massa, di distinguere tra una lesione cistica e una solida, di identificare aree infartuate o colliquate all'interno della neoplasia. Il tumore di Wilms si presenta come una lesione solida, disomogenea, all'interno della quale la presenza di aree ipoecogene è segno di infarti intratumorali. L'ecografia è utile, inoltre, per evidenziare l'invasione della neoplasia nella vena renale e nella cava inferiore.

La **TAC**, oltre che per la conferma diagnostica, è utile nella stadiazione della neoplasia. La TAC può definire l'estensione della neoplasia nel tessuto adiposo perirenale e l'invasione dei linfonodi retroperitoneali. Nella valutazione delle metastasi linfonodali, tuttavia, la metodica non è scevra da falsi positivi e negativi, che ammontano, rispettivamente, al 18 e al 31%. La **RMN** è ancora più accurata della TAC nel valutare l'estensione della neoplasia e nel differenziarla da masse di altra natura a partenza epatica o surrenalica. Consente, inoltre, di valutare con estrema precisione l'invasione dei grossi vasi venosi.

In presenza di una massa palpabile in età pediatrica, la **diagnosi differenziale** deve essere fatta con l'idronefrosi, che è la causa più comune. L'ecografia risolve quasi sempre il dubbio diagnostico. Anche l'eventuale presenza di cisti renali viene messa in evidenza con un'ecografia. Cisti, tuttavia, possono essere osservate anche all'interno dei nefroblastomi.

Problemi di diagnosi differenziale insorgono nei confronti dell'amartoma renale, neoplasia benigna che è generalmente indistinguibile da un nefroblastoma. Solo un esame istologico al congelatore, effettuato intraoperatoriamente, può chiarire la diagnosi.

PROGNOSI

È correlata allo stadio e al tipo istologico (Tab. 21.4). La **sopravvivenza** a 4 anni è del 96% per lo stadio I, del 92% per lo stadio II, dell'87% per lo stadio III, dell'82% per lo stadio IV quando si associa un'istologia favorevole, priva, come ricordato in precedenza, di caratteri anaplastici o sarcomatoidi.

In caso di istologia sfavorevole la sopravvivenza scende rispettivamente al 75-68% per gli stadi I-III, e al 55% per lo stadio IV.

La prognosi per lo stadio V è, ancora oggi, grave. L'estensione della neoplasia non permette la rimozione totale del tumore e favorisce le recidive. Nonostante la terapia, la sopravvivenza di questi pazienti è limitata al 40% dopo 4 anni dalla diagnosi.

TERAPIA

Il trattamento chirurgico rappresenta il primo passo nella terapia del tumore di Wilms e consiste nella **nefrectomia radicale** per via addominale. La linfoadenectomia non è una procedura necessa-

Tabella 21.4 Stadiazione del tumore di Wilms (NWTSG, 1982)

Stadio	Caratteristiche
I	Limitato al rene e completamente rimosso chirurgicamente
II	Tumore oltre la capsula renale, ma completamente rimosso chirurgicamente
III	Tumore residuo confinato all'addome
IV	Metastasi ematogene (polmone, fegato)
V	Coinvolgimento renale bilaterale alla diagnosi

ria giacché la sopravvivenza non si modifica; tuttavia, una biopsia dei linfonodi retroperitoneali è importante ai fini della stadiazione e della prognosi. La chirurgia, oltre a svolgere un ruolo curativo, serve a identificare quei tumori con istologia non favorevole (10% dei casi) che sono responsabili del 50% dei decessi per questa neoplasia. La radioterapia adiuvante, che non è più indicata negli stadi I e II a istologia favorevole, ha lo scopo di sterilizzare micrometastasi eventualmente presenti negli stadi più avanzati della malattia. Viene iniziata nella prima settimana dopo l'intervento chirurgico e la dose dipende dallo stadio del tumore e dall'età del paziente. In base allo stadio patologico e all'istologia, il *National Wilms Study* ha elaborato un protocollo nel quale viene consigliata la chemioterapia più adeguata per i diversi stadi della neoplasia. I farmaci più comunemente impiegati sono l'*actinomicina D* e la *vincristina* in associazione. In presenza di dati istologici sfavorevoli si aggiunge la *doxorubicina*. Nei pazienti con neoplasia bilaterale o con neoplasia non operabile si preferisce eseguire dapprima una chemioterapia neoadiuvante, a cui fa seguito la nefrectomia parziale o la resezione a cuneo del tumore.

NEFROBLASTOMA O TUMORE DI WILMS

Epidemiologia

Poco frequente (2% di tutte le neoplasie pediatriche, ma è la più comune tra le neoplasie genitourinarie infantili), 1-5 anni, raro nell'adolescenza.

M/F = 1:1.

Eziologia

Forma familiare: a trasmissione autosomica con penetranza incompleta (alterazioni del cromosoma 11).

Forma spontanea: ignota.

Anatomia patologica

Forma lobulata, grigiastro al taglio, materiale di aspetto mucinoso.

MO: tre componenti, epiteliale, stromale e blastematosa. In presenza di anaplasia cellulare o aspetti sarcomatoidi l'istologia viene definita "sfavorevole" ai fini prognostici.

Metastasi: polmoni, fegato, diaframma.

Sintomatologia

Massa palpabile, dolore addominale, macro-/microematuria, ipertensione (da aumentata produzione di renina o da shunt arterovenoso); sintomi generali di neoplasia nelle forme avanzate; sintomi dovuti alle localizzazioni metastatiche.

Diagnosi

Laboratorio: esame urine (micro-/macroematuria), anemia normocromica normocitica.

Strumentale: ecografia, radiografia diretta dell'addome, urografia endovenosa, arteriografia, TAC/RM.

Diagnosi differenziale: idronefrosi, cisti renali, rene policistico, angiomiolipoma.

Prognosi

Istologia	"favorevole"		"sfavorevole"
Stadio 1 =	sopravvivenza del 96%	dopo 4 anni dalla diagnosi	sopravvivenza del 75%
Stadio 2 =	sopravvivenza del 92%	dopo 4 anni dalla diagnosi	sopravvivenza del 68%
Stadio 3 =	sopravvivenza dell'87%	dopo 4 anni dalla diagnosi	sopravvivenza del 60%
Stadio 4 =	sopravvivenza dell'82%	dopo 4 anni dalla diagnosi	sopravvivenza del 55%
Stadio 5 =	sopravvivenza del 40%	dopo 4 anni dalla diagnosi	sopravvivenza del 40%

Terapia

Chemioterapia preoperatoria seguita dalla nefrectomia radicale. In caso di recidiva, chemioterapia e/o radioterapia.

CARCINOMA DELLA PROSTATA

P. Ditunno, G. Lucarelli, F.P. Selvaggi

EPIDEMIOLOGIA

L'adenocarcinoma della prostata è diventato il *tumore maligno più frequente nell'uomo* ed è al terzo posto fra le cause di morte per tumore negli Stati Uniti e nel Nord Europa. La sua incidenza è andata progressivamente aumentando, passando dai 14 casi su 100000 del 1930 ai 23 casi su 100000 del 1985.

L'incidenza ha avuto un picco nel 1992 circa 5 anni dopo l'introduzione del PSA (antigene prostatico specifico) come test diagnostico e poi un declino fino al 1995 per poi continuare a incrementare lentamente come nel periodo pre-PSA. Questo fenomeno è dovuto all'identificazione con il PSA di tumori della prostata precedentemente sconosciuti. La mortalità è invece andata costantemente riducendosi dal 1991 ed è attualmente più bassa rispetto al periodo pre-PSA. Esistono differenze razziali significative in parte attribuibili a esposizioni ambientali, dieta, stili di vita e accessibilità al sistema sanitario in parte a differenze genetiche. Infatti, gli americani di razza nera hanno la maggior incidenza di cancro della prostata nel mondo e con una differenza relativa rispetto agli americani di razza bianca di 1,6; anche, la mortalità cancro-correlata è 2,4 volte maggiore nella razza nera rispetto alla razza bianca.

Utilizzando tassi standardizzati per gruppi di età, è possibile paragonare l'aumento d'incidenza nei diversi paesi: sia in Europa sia negli Stati Uniti dal 1970 al 1985 si è avuto un aumento variabile dell'incidenza dal 3,1 al 38,4% (in Italia l'aumento è stato del 26,9%). Attualmente il rischio di ammalarsi di carcinoma della prostata è di circa il 18%, mentre il rischio di morire per tumore della prostata è del 2,8%. Dal momento che l'incidenza del carcinoma della prostata aumenta più rapidamente con l'età, che il segmento di popolazione a più rapida crescita è quello degli ultrasessantenni e che lo screening mediante la determinazione periodica del PSA sta diventando una pratica comunemente accettata, si ritiene che l'incidenza del carcinoma prostatico continuerà ad aumentare nei prossimi anni.

Vi sono notevoli differenze di incidenza e mortalità per carcinoma della prostata in diversi paesi: l'incidenza è elevata nel Nord America e nell'Europa settentrionale, intermedia in Sud America e nell'Europa meridionale, bassa nei paesi dell'Estremo Oriente. La differenza d'incidenza può essere superiore alle 100 volte: in Cina è di 1,9 casi per 100000 abitanti mentre negli USA è pari a 170 casi per 100000. Il motivo di queste differenze è multifattoriale: accuratezza dei registri tumori, accessibilità alle strutture sanitarie, differenze nell'utilizzo del PSA e cause ambientali. Il Giappone, per esempio un paese con uno stile di vita di tipo occidentale, ha un'incidenza bassa, inferiore a 5 casi per 100000 abitanti. Tuttavia, nei giapponesi che emigrano negli Stati Uniti e nei loro discendenti si è osservato un aumento dell'incidenza e della mortalità, con valori che si avvicinano a quelli della popolazione autoctona degli Stati Uniti.

L'utilizzo del PSA come metodica di screening sta determinando dei significativi cambiamenti nell'epidemiologia della malattia. Un primo effetto è la migrazione nell'età d'incidenza con diagnosi che avvengono in età sempre più precoce. Un secondo effetto è stata la migrazione dello stadio e del grado: il numero di tumori avanzati (metastatici o localmente avanzati) si sta costantemente riducendo a favore dei tumori in stadio localizzato così come sta aumentando il numero dei

tumori di basso grado. Inoltre oltre il 75% dei tumori viene diagnosticato quando non sono clinicamente evidenti (stadio T1c). Questa migrazione di stadio si è associata a un miglioramento della sopravvivenza che a 5 e 10 anni ha raggiunto il 100% e il 92% rispettivamente. Questi dati sono in favore dell'utilizzo dello screening come strumento per migliorare la sopravvivenza, anche se, a oggi, non sono ancora disponibili i risultati di studi randomizzati, che dimostrino che lo screening riduca la mortalità per carcinoma della prostata.

FATTORI DI RISCHIO

Sebbene le cause specifiche responsabili dei fenomeni di iniziazione e progressione del cancro della prostata non siano conosciuti, vi sono numerose evidenze che fattori genetici e ambientali siano coinvolti nell'eziologia di questa malattia.

FATTORI GENETICI

Possiamo suddividere il tumore della prostata in una *forma sporadica*, la più frequente (85% dei casi), e una forma familiare (15% dei casi), caratterizzata da una famiglia con 3 o più malati o con almeno due in cui la malattia sia stata diagnosticata prima dei 55 anni.

Il numero dei familiari affetti e l'età d'insorgenza sono i fattori più importanti di rischio tra i parenti: il rischio relativo è doppio in caso di un fratello o un padre affetto, triplo se l'età d'insorgenza è inferiore a 60 anni, quadruplo se entrambi padre e fratello sono affetti e quintuplo se si fa parte di famiglia in cui vi sia una forma di carcinoma prostatico ereditario. Studi su gemelli mono- e biconiari hanno messo in evidenza una concordanza maggiore nei primi rispetto ai secondi e comunque superiore a quella osservata in altri tipi di neoplasia.

Studi di *linkage analysis* hanno identificato multipli *loci* cromosomici che possono essere associati a geni di suscettibilità per il cancro della prostata; ciò suggerisce che la predisposizione a tale tipo di neoplasia è alquanto eterogenea e può coinvolgere geni multipli con espressione fenotipica variabile.

In particolare sul cromosoma 1 sono stati individuati 3 *loci* genici di suscettibilità:

- 1q24-25: *hereditary prostate cancer 1* (HPC1)
- 1q42.2-43: *predisposing for prostate cancer* (PCaP)
- 1p36: *cancer, prostate, and brain* (CAPB).

Altri *loci* sono stati identificati sul cromosoma 8 (8p22-23, o MSR1), sul cromosoma 16 (16q23.2), sul cromosoma 17 (17p11, o HPC2, detto anche ELAC2), sul cromosoma 20 (20q13, o HPC20), e sul cromosoma X (Xq27-28, o HPCX).

Età

Il tumore della prostata è l'unico tumore che esiste in una *forma istologica* o *latente* e in una *forma clinica*. Lo sviluppo del tumore prostatico è correlato con l'età. Studi autoptici hanno messo in evidenza che in uomini nella 5ª decade di vita la prevalenza del carcinoma di prostata latente è del 30% e che questo valore cresce con l'aumentare dell'età fino a raggiungere il 65% dei soggetti nella 8ª decade. Questa prevalenza di foci di carcinoma prostatico comprovato istologicamente non mostra variazioni geografiche, a differenza di quanto si osserva per i tassi di prevalenza del carcinoma prostatico clinicamente evidente, come citato nel paragrafo relativo all'epidemiologia.

I meccanismi responsabili del passaggio da una forma latente (clinicamente non significativa) a una forma clinica sono sconosciuti. È probabile che nella tumorigenesi, vi sia una prima fase detta d'iniziazione o trasformazione in cui si realizzano eventi mutazionali uguali per i paesi a bassa e alta incidenza (il che spiegherebbe l'uguale incidenza del carcinoma occulto) e una seconda fase detta di progressione responsabile della differenza di incidenza del carcinoma clinico nei diversi paesi (e in questa seconda fase possono essere coinvolti alcuni fattori di rischio che sono presi in esame).

Androgeni

La prostata è una *ghiandola androgeno-dipendente*, il cui sviluppo e la cui crescita sono controllati dal testosterone, così come lo sviluppo e la crescita del carcinoma prostatico sembra essere influenzato dal milieu ormonale. Tuttavia, in ricerche sulla carcinogenesi, la determinazione della concentrazione degli ormoni steroidei e polipeptidici nel plasma di pazienti affetti da tumore della prostata non ha evidenziato consistenti anomalie. Né l'attività sessuale, né l'età d'insorgenza della pubertà, né lo stato coniugale sembrano influire sull'incidenza del tumore. Il principale androgeno della prostata è il *diidrotestosterone* (DHT) che deriva dall'azione sul testosterone della 5- α -reduttasi. Il diidrotestosterone poi lega con maggior affinità del testosterone il recettore androgenico e determina la traslocazione nel nucleo del complesso steroide-recettore responsabile poi della trascrizione di specifiche aree del DNA. Esistono due tipi di 5- α -reduttasi: il tipo 1 presente principalmente nel fegato e pelle e in minor misura nella prostata e il tipo 2 presente principalmente nella prostata e altri tessuti dell'apparato genitale. Un normale enzima tipo 2 è un requisito essenziale per lo sviluppo della prostata e dei genitali esterni e il suo deficit è protettivo per lo sviluppo del carcinoma. Il rapporto tra DHT e testosterone sembra correlarsi con l'incidenza del cancro prostatico così come al polimorfismo dei geni SRD5A1 e SRD5A2 che codificano per l'enzima 5- α -reduttasi.

Dieta

Un altro elemento che potrebbe incidere nel determinismo del carcinoma prostatico è il tipo di alimentazione. Basandosi sull'ipotesi della possibile interferenza di una dieta ricca di sostanze grasse sul metabolismo degli ormoni, molti studiosi hanno riportato una *correlazione positiva tra la prevalenza del carcinoma prostatico, la mortalità e il consumo di grassi*. Su 13 studi effettuati per dimostrare l'esistenza di un rapporto tra una dieta ricca di grassi e la comparsa di un carcinoma di prostata almeno 10 hanno evidenziato una correlazione positiva tra i due eventi. L'obesità misurata come *body mass index* (BMI) sembra essere un un fattore di rischio per il cancro prostatico così come per il cancro del colon e della mammella.

Sono stati chiamati in causa anche altri principi alimentari tra i fattori di rischio del carcinoma prostatico: per esempio, si è notato un aumento della prevalenza del carcinoma prostatico nei soggetti consumatori di vitamina A (soprattutto il retinolo presente nella carne). La vitamina D, la vitamina C e alcuni micronutrienti come il selenio sembrano svolgere, invece, un ruolo protettivo.

EZIOLOGIA

L'eziologia del cancro della prostata non è tuttora ben definita, anche se esistono dati epidemiologici e sperimentali che suggeriscono come lo stress ossidativo possa giocare un ruolo importante nello sviluppo e nella progressione di questa neoplasia.

Lo *stress ossidativo* è una conseguenza della vita aerobica. La produzione endogena di prodotti tossici dello stress ossidativo ha un ruolo nell'invecchiamento e nelle malattie età-correlate come il cancro della prostata. Circa il 2% dell'ossigeno utilizzato nei mitocondri può essere convertito in radicali liberi in quanto il flusso di elettroni nella catena di trasporto mitocondriale non è del tutto efficiente. Il danno ossidativo a livello della prostata è attestato dall'accumulo intracellulare di lipoproteine perossidate, di lipofusina e dalla presenza di basi ossidate nel DNA nucleare e mitocondriale. Lo stress ossidativo genera un'ampia varietà di composti potenzialmente tossici, le cosiddette Specie Reattive dell'Ossigeno – *reactive oxygen species*, ROS), che possono causare un danno ossidativo alle molecole biologiche, come lipidi, proteine e DNA. Le modificazioni ossidative delle basi del DNA possono portare a eventi mutazionali come pure alterare la funzione di geni implicati nella carcinogenesi. I ROS possono anche indurre l'espressione di una varietà di fattori trascrizionali coinvolti nella trasformazione neoplastica, come c-Fos e c-Jun. Inoltre è stato dimostrato come i ROS possano portare a modificazioni conformazionali della proteina p53 con conseguente alterazione della sua funzione. Il composto di ossidazione più frequentemente osservato nel DNA, l'8-idrossi-desossiguanosina, può

essere formato dall'attacco di radicali estremamente reattivi come i radicali idrossilici. I radicali dell'ossigeno possono causare indirettamente anche la formazione di addotti del DNA mediante un meccanismo di perossidazione lipidica che genera di conseguenza una grande varietà di prodotti potenzialmente genotossici, inclusi i radicali alcossi-, perossi- e composti aldeidici.

Lo stress ossidativo può derivare da diverse fonti: *esogene*, come tossine ambientali e fattori dietetici che spesso richiedono l'attivazione del loro stato tossico da parte del citocromo P450 e fonti *endogene* che sono rappresentate dal metabolismo cellulare, dall'ipossia o dalla flogosi. Il consumo dietetico di grassi può contribuire alla carcinogenesi prostatica attraverso il meccanismo di perossidazione lipidica indotta dallo stress ossidativo. Gli acidi grassi a livello delle membrane biologiche rappresentano i substrati per l'ossidazione lipidica. I lipoperossidi e i loro prodotti possono causare una serie di danni agli enzimi ancorati alle membrane come pure ad altre macromolecole, incluso DNA. Un'importante fonte endogena di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto è rappresentata dalle cellule infiammatorie ad attività fagocitaria che rilasciano tali composti per neutralizzare i microrganismi infettivi. Si ritiene che l'esposizione continua e/o ripetuta nel corso di molti anni a questo danno ossidativo immunomediato, giochi un ruolo fondamentale nella patogenesi del cancro in numerosi organi inclusa la prostata. È noto che l'infiammazione cronica può essere responsabile della proliferazione cellulare e può contribuire allo sviluppo di tumori associati alle infezioni. Questo tipo di neoplasie sono osservabili nello stomaco, nell'esofago, nel colon e nella vescica. Due meta-analisi di 34 studi caso-controllo hanno riportato un'*associazione tra prostatite cronica e malattie sessualmente trasmesse con il cancro prostatico*.

La *disfunzione di geni specifici* può interagire con lo stress ossidativo aumentando il rischio di sviluppare il carcinoma della prostata. La Glutathione S-transferasi di classe p (GSTP1) è un enzima detossificante contro una varietà di cancerogeni ambientali ed endogeni, catalizzando una reazione di coniugazione tra il glutathione ridotto e gli agenti ossidanti. Le cellule prostatiche con un deficit dell'attività enzimatica di GSTP1 possono essere vulnerabili al danno genomico conseguente alla cronica esposizione ad agenti ossidanti. Lo stress ossidativo è stato correlato alla persistenza di uno stato flogistico, all'esposizione a radiazioni ionizzanti, all'attività di enzimi come la ciclossigenasi, all'assunzione di particolari alimenti. L'inattivazione di GSTP1 nelle cellule prostatiche neoplastiche deriva dall'ipermetilazione dei residui di desossicitidina nelle "isole CpG" del promotore del gene GSTP1. L'ipermetilazione del promotore del gene GSTP1 rappresenta la più comune modificazione a carico del DNA osservata nel cancro della prostata: infatti, è stato scoperto in più del 90% dei tumori di prostata e nel 70% dei PIN di alto-grado. La metilazione del DNA è il risultato dall'attività di una famiglia di DNA metiltransferasi (DNMT), enzimi che catalizzano il trasferimento di un gruppo metilico (-CH₃) dalla S-adenosilmetionina (SAM) al carbonio in posizione 5 di un residuo di citosina nel dinucleotide CpG.

Le *modificazioni dello stato di metilazione del DNA* sono definite come epigenetiche in quanto, pur interessando la struttura del DNA, non ne modificano il codice genetico. La metilazione del DNA porta al legame di alcune macromolecole appartenenti a una famiglia di proteine note come *methyl-binding domain (MBD) protein* che attraverso il dominio MBD si legano specificamente al DNA che contiene isole CpG metilate. Per tre dei cinque membri di questa famiglia (MeCP2, MBD2 e MBD3) è stata dimostrata l'associazione con grandi complessi poliproteici che presentano un'attività di istone deacetilasi (HDAC1 e HDAC2) e di modificazione dello stato di condensazione delle fibre di cromatina (Sin3a e mi-2). Si ritiene che l'azione dell'istone deacetilasi e dell'attività di remodelling cromatinica nel contesto di questi complessi macromolecolari, porti alla produzione di una cromatina più compattata e quindi refrattaria al processo di trascrizione. Sebbene il meccanismo della metilazione aberrante delle isole CpG nel cancro della prostata non sia ancora chiaro, alcune evidenze suggeriscono che diversi tumori possiedono difetti specifici che li renderebbero particolarmente predisposti a sviluppare uno stato anomalo di metilazione del loro patrimonio genetico: per esempio, un'aumentata espressione nelle cellule neoplastiche di una DNMT.

Una grande mole di dati concorda nell'attribuire alla neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN) di alto grado (vedi oltre) il significato di precursore del carcinoma prostatico. Sia le cellule prostatiche neoplastiche che quelle del PIN di alto grado possiedono numerose caratteristiche fenotipiche e immunoistochimiche proprie delle cellule secretorie, anche se manifestano alcune proprietà tipiche delle cellule staminali dello strato basale quali la competenza replicativa, l'immortalità e l'espressione della telomerasi. In base a questi dati e ai pat-

tern di espressione delle citocheratine, è stata ipotizzata la presenza di una cellula prostatica intermedia come elemento target della trasformazione neoplastica. Tale cellula si caratterizzerebbe per la capacità proliferativa, per la peculiare espressione genica e per le sue caratteristiche morfologiche comuni sia alle cellule basali sia a quelle secretorie. In molti organi, come il fegato, lo stomaco, l'intestino crasso e la vescica, la presenza di uno stato flogistico cronico è stato messo in relazione con lo sviluppo del cancro. La produzione di agenti ossidanti come l'anione superossido da parte delle cellule infiammatorie rappresenta un elemento fondamentale della risposta immunitaria contro microrganismi patogeni, ma può risultare dannosa a lungo termine per l'epitelio prostatico normale; infatti gli attuali modelli di carcinogenesi prostatica riconoscono il ruolo potenziale dell'infiammazione nello sviluppo delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche. Due dei geni indicati come geni di predisposizione per il carcinoma prostatico – RNASEL e MSR1 – codificano per proteine aventi funzioni critiche nella risposte dell'ospite contro le infezioni. Il gene RNASEL codifica per una ribonucleasi 2'-5' – oligoadenilato (2-5A)-dipendente – RNAase L (RNASEL) – ampiamente espressa e che partecipa in una via di degradazione dell'RNA indotta dall'interferone, il cui ruolo è quello di distruggere RNA virale e cellulare. Il gene *macrophage-scavenger receptor 1* (MSR1) codifica invece per una subunità del recettore *scavenger* dei macrofagi che possiede la proprietà di legare e neutralizzare una serie di ligandi, come i lipopolisaccaridi dei batteri Gram-negativi, l'acido lipoteicoico e le lipoproteine sieriche ossidate.

L'**atrofia della prostata** è un riscontro istopatologico che si ritrova in associazione con aree di flogosi cronica e che potrebbe rappresentare una fase transitoria che precede il PIN. L'atrofia prostatica è identificata in base a una riduzione del volume degli elementi ghiandolari preesistenti. Essa può essere di 2 tipi: diffusa e focale. L'atrofia prostatica **diffusa** è determinata da una riduzione dei livelli sierici di androgeni e coinvolge l'intera prostata in modo relativamente uniforme. Al contrario, l'atrofia **focale** non è correlata alla riduzione della concentrazione di androgeni circolanti. Dal punto di vista istopatologico, si caratterizza per la presenza di aree di epitelio atrofico circondate da zone di epitelio apparentemente normale, localizzate nella zona periferica della ghiandola dove più frequentemente si sviluppa il carcinoma. Una caratteristica di queste aree di atrofia è la presenza di un alto numero di cellule in uno stato proliferativo. Poiché le lesioni sono di tipo proliferativo e generalmente si associano con un infiltrato infiammatorio è stato introdotto il termine di atrofia infiammatoria proliferativa (*proliferative inflammatory atrophy*, PIA).

Diversamente dall'atrofia diffusa correlata a uno stato di androgeno-deprivazione, il PIA rappresenta un insieme di lesioni atrofiche focali ad alta attività proliferativa situate nelle immediate vicinanze di un infiltrato di cellule infiammatorie. Le cellule che costituiscono questi infiltrati sono rappresentate da linfociti T CD3+, da linfociti B CD20+ e da macrofagi CD68+. Le colorazioni immunoistochimiche del PIA mostrano, rispetto all'epitelio normale circostante, sia cellule secretorie con un'elevata positività per il Ki-67, che è un marker di proliferazione, sia un aumento della positività del Bcl-2, che è un marker di attività antiapoptotica. Infine, si osservano livelli elevati degli enzimi, GSTP1 e ciclossigenasi-2, la cui incrementata espressione rappresenta una risposta allo stress ossidativo secondario a uno stato flogistico. Nel processo di transizione dal PIA al PIN, si osserva la progressiva ipermetilazione del promotore del gene GSTP1, con conseguente riduzione del processo di trascrizione del gene. La conseguenza più diretta della riduzione dell'attività enzimatica globale del GSTP1 è che le cellule epiteliali prostatiche diventano più vulnerabili al danno genomico conseguente alla cronica esposizione ad agenti ossidanti. La ciclossigenasi – *Cyclooxygenase* (COX) – è un enzima che catalizza la conversione dell'acido arachidonico in prostaglandine. Esistono due diverse isoforme di questo enzima, che differiscono principalmente nel loro pattern di espressione: la COX-1 è espressa in maniera costitutiva in quasi tutti i tessuti e interviene nella regolazione di vari processi fisiologici come l'aggregazione piastrinica, la protezione della mucosa gastrica, la regolazione del flusso ematico renale. La COX-2 invece è un enzima inducibile la cui espressione risulta incrementata, specialmente, nelle cellule infiammatorie in risposta all'ipossia e al danno tissutale. In tali situazioni, la COX-2 converte l'acido arachidonico di membrana in prostaglandine ad attività proinfiammatoria, ovvero in mediatori che intervengono nella risposta flogistica acuta e cronica, nel dolore e nei meccanismi di proliferazione e riparo del danno tissutale.

La sovraespressione della COX-2 è stata osservata in vari tipi di neoplasie come il carcinoma del colon-retto, i tumori non a piccole cellule del polmone, il carcinoma gastrico, il tumore della mammella, della cervice uterina, della prostata e della vescica. L'aumentata espressione di COX-2 è correlata con l'angiogenesi, con una ridotta apoptosi, con un maggiore atteggiamento invasivo della neoplasia e con uno stato di immuno-

soppressione locale. La COX-2 favorisce i processi di neovascolarizzazione con diversi meccanismi: aumentata espressione di molecole ad attività pro-angiogenetica come il *vascular endothelial growth factor* (VEGF) e il *basic fibroblast growth factor* (bFGF), produzione di eicosanoidi come il trombossano A₂, la PGE₂ e la PGI₂ che possono influire direttamente sulla produzione di nuovi vasi, aumentata espressione di bcl-2 che porta all'attivazione di Akt/PKB, inibendo i processi apoptotici nelle cellule endoteliali e favorendo la crescita di nuovi vasi. Le prostaglandine derivate dall'attività della COX-2, inoltre, possono ridurre la produzione di citochine e di altri immunomodulatori con funzione di sorveglianza dell'ospite nei confronti dei cloni neoplastici come pure regolare l'adesione e la motilità cellulare. Per cui la sovraespressione della COX-2 comporterebbe un incremento dell'invasività neoplastica e dell'adesività a proteine della matrice extracellulare, grazie anche all'aumentata produzione di metalloproteasi di tipo 2 e alla ridotta espressione di caderina E.

CHEMIOPREVENZIONE

La chemioprevenzione *non ha solo lo scopo di ridurre l'incidenza di una neoplasia ma allo stesso tempo deve ridurre gli effetti collaterali del trattamento e la mortalità cancro-correlata*. Il carcinoma della prostata è un target ideale per chemioprevenzione poiché ha un lungo periodo di latenza (circa 20 anni) necessario per la trasformazione di una cellula normale in una cellula neoplastica, dando così l'opportunità a modificazioni dietetiche o nello stile di vita o all'utilizzo di farmaci capaci di inibire lo sviluppo del cancro. Il primo studio di chemioprevenzione del carcinoma della prostata è stato il PCPT (*prostate cancer prevention trial*) che si basava su due assunti: che gli androgeni sono necessari per lo sviluppo della malattia, e che persone con un deficit della 5- α -reduttasi tipo 2 non sviluppano la malattia. I soggetti arruolati (uomini di 55 anni od oltre di età con un PSA <3ng/ml e una esplorazione digito-rettale normale) sono stati randomizzati ad assumere placebo o *finasteride* (un inibitore della 5- α -reduttasi tipo 2) per 7 anni. Questo studio ha dimostrato che la finasteride riduce la prevalenza del cancro prostatico del 24,8%. Tuttavia, nei soggetti del gruppo che assumeva finasteride la prevalenza di tumori aggressivi (con Gleason da 7 a 10) era maggiore rispetto ai soggetti del gruppo placebo. Il maggior effetto preventivo della finasteride era sui tumori di Gleason 6 o minore, la cui "rilevanza clinica", cioè la necessità di trattamento, è oggetto di discussione. Un secondo studio di chemioprevenzione con la *dutasteride* (un inibitore di entrambi i tipi di 5- α -reduttasi) è tuttora in corso.

Il *selenio* è una sostanza che entra a far parte di enzimi con azione detossificante. È presente nel cibo (soprattutto grano, pollame, uova e prodotti caseari) con una variabilità correlata al suo contenuto del suolo. La maggior evidenza sul ruolo preventivo del selenio sul carcinoma della prostata deriva da uno studio di chemioprevenzione, il *Nutritional Prevention of Cancer Trial*, uno studio randomizzato sull'uso di selenio somministrato per via orale nella prevenzione del cancro della pelle, che ha messo in evidenza come l'uso del selenio riduca di circa due terzi l'incidenza del carcinoma della prostata. La vitamina E, la cui forma più attiva è l' α -tocoferolo, è una sostanza liposolubile ad azione antiossidante che può interferire, con lo sviluppo della neoplasia prostatica attraverso l'arresto del ciclo cellulare o per mezzo di un'attività antiandrogenica.

Nello studio ATBC (*α -tocopherol, β carotene cancer prevention trial*) è stata osservata una riduzione del 32% dell'incidenza e del 41% della mortalità da carcinoma della prostata. Da queste evidenze è partito nel 2001 e i dati saranno disponibili nel 2013 uno studio randomizzato sull'uso del selenio e della vitamina E da soli o in combinazione per valutare la prevenzione del cancro della prostata. Altre sostanze che sono ritenute possibili candidati per un'azione preventiva del carcinoma della prostata in corso di valutazione, sono: soia, licopene, tè verde, antagonisti dei recettori per gli estrogeni, antinfiammatori non steroidei tipo inibitori delle COX-2.

STORIA NATURALE

Sin dalle prime osservazioni di epidemiologia del carcinoma prostatico è risultata evidente l'alta percentuale di carcinomi prostatici occulti rilevati con l'autopsia rispetto al basso numero di tumori maligni clinicamente

evidenti. Infatti, se la prevalenza media del carcinoma prostatico occulto è del 30%, è stato calcolato che solo l'1,05% di questi tumori raggiunge una diagnosi clinica ogni anno e che la percentuale di mortalità annuale è solo dello 0,31% del totale dei carcinomi occulti.

L'ipotesi più accreditata per spiegare questa discrepanza ritiene che *i tumori occulti siano costituiti da cellule maligne ben differenziate e quindi controllate dal punto di vista della replicazione*, che per motivi ignoti non sono proliferanti. Sarebbe, perciò, una differenza di *grading* istologico a determinare la progressione e, quindi, la storia naturale della neoplasia. Questa ipotesi, tuttavia, non spiegherebbe la presenza di carcinomi clinici costituiti da cellule ben differenziate.

Un'ulteriore spiegazione del comportamento del carcinoma prostatico è stata fornita dall'ipotesi secondo la quale la progressione del carcinoma occulto verso una fase clinica aggressiva sarebbe una funzione probabilistica del *volume del tumore prostatico*.

La progressione biologica nei tumori è strettamente legata alla divisione cellulare globale e, quindi, al volume della neoplasia. È stato, infatti, dimostrato che più alto è il numero di divisioni cellulari, maggiore è l'instabilità genetica (per il più probabile verificarsi di alterazioni del DNA durante le fasi di replicazione cellulare di quanto non accada durante le fasi di riposo cellulare). La distribuzione per volume dei tumori scoperti nelle autopsie è tale che la maggior parte di questi è rappresentata da tumori di piccole dimensioni (<0,5 cm³ di volume) con una frequenza che diminuisce in modo esponenziale a successivi incrementi di volume. Perciò, è difficile che tumori di grosse dimensioni restino inosservati in vita per poi essere diagnosticati all'autopsia.

In considerazione di questa lunga storia naturale risulta evidente che il carcinoma prostatico non porta a morte il paziente, neanche quando diventa clinicamente manifesto, perché spesso, la mortalità per carcinoma prostatico è notevolmente inferiore alla mortalità con carcinoma prostatico. Questa situazione è ben descritta da uno studio clinico in cui pazienti con tumore localizzato della prostata sono stati seguiti per 20 anni dalla diagnosi.

Dalla figura 22.1 si osserva come *la mortalità dovuta alla progressione della neoplasia si correla con il grado biologico*: maggiore è l'aggressività della neoplasia misurata con il *Gleason score* (vedi dopo), maggiore è la mortalità. Tuttavia, questa mortalità deve competere con la mortalità non cancro-correlata che aumenta con l'aumentare dell'età del paziente. Per questo motivo, una decisione terapeutica si deve fondare da una parte sulle caratteristiche biologiche della malattia e dall'altra sull'età cronologica e biologica del paziente.

ANATOMIA PATOLOGICA

Neoplasia prostatica intraepiteliale

La neoplasia prostatica intraepiteliale è un'entità patologica costituita da acini ghiandolari normali dal punto di vista architetturale rivestiti da cellule con alterazioni citologiche.

Il PIN è considerato il precursore della neoplasia della prostata sulla base di alcune evidenze: maggior numero e maggiori dimensioni di aree di PIN in prostate affette da un carcinoma rispetto a quelle normali, un maggior numero di aree di PIN si associa a forme neoplastiche multifocali, la comune sede periferica tra il PIN e la neoplasia, la presenza di frequenti aspetti di transizione morfologica che si possono osservare tra HGPIN e cancro, e infine alterazioni genetiche e molecolari comuni a HGPIN e cancro della prostata.

L'incidenza del PIN nelle biopsie di prostata è molto variabile ed è in funzione sia delle caratteristiche della popolazione che riceve la biopsia sia dell'abilità del patologo nel distinguerla.

Il rischio di riscontrare una neoplasia franca in una successiva biopsia nei casi in cui sia stato riscontrato un PIN è del 26,4%, per cui è sempre consigliato ripetere la biopsia.

Una diagnosi di PIN anche dopo TURP pone il paziente a un maggior rischio di sviluppare una neoplasia e anche in questo caso è preferibile eseguire una biopsia ecoguidata della regione periferica della prostata.

L'intervallo di tempo che deve trascorrere prima di una seconda biopsia non è chiaro, infatti, mentre da una parte un tempo più lungo permetterebbe a piccoli focolai di neoplasia, non diagnosticati alla prima biopsia, di raggiungere dimensioni sufficienti per una diagnosi, dall'altra un intervallo più breve ridurrebbe il rischio di peggiorare la prognosi della malattia.

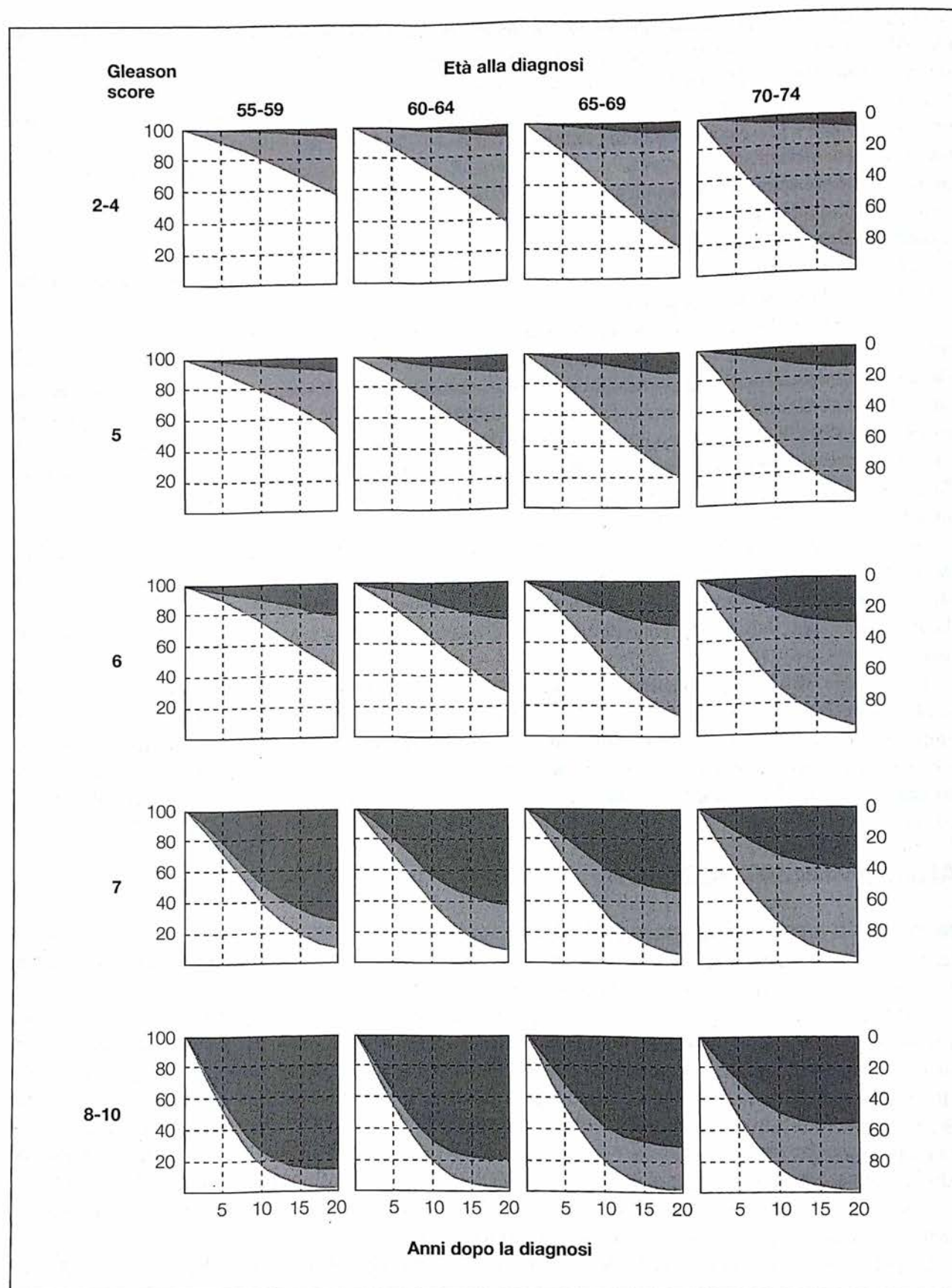


Figura 22.1 Sopravvivenza e mortalità cumulative per carcinoma di prostata e altre cause a 20 anni dalla diagnosi, stratificate per età alla diagnosi e Gleason score. Le aree scure rappresentano la mortalità correlata al tumore di prostata; le aree grigie invece rappresentano la mortalità non cancro-correlata (da: Albertsen PC et al., *JAMA* 2005; 293: 2095-2101),

ADENOCARCINOMA

Il 95% dei tumori maligni della prostata è costituito da adenocarcinomi; tra le restanti forme va ricordata la possibile insorgenza di neoplasie connettivali e tumori secondari. Tra quest'ultimi ricordiamo i sarcomi: il rabdomiosarcoma, frequente nell'infanzia e i leiomiomasarcoma, che occorrono nell'adulto (0,2% dei tumori prostatici), i tumori della prostata a cellule transizionali (1-4% dei tumori prostatici) e i linfomi. L'**adenocarcinoma** insorge preferibilmente alla periferia della ghiandola (85% dei casi), a differenza dell'ipertrofia benigna che origina nella zona di transizione. Nel 70% dei casi, tumori che appaiono unilaterali alla esplorazione digito-rettale (EDR) risultano poi essere bilaterali. Il tumore prostatico è in oltre l'80% dei casi multifocale. Nel corso della sua storia naturale, la neoplasia cresce di solito lentamente e può superare la capsula e infiltrare le vescichette seminali e/o invadere il collo della vescica, mentre, molto più raramente, la parete rettale.

Macroscopicamente la neoplasia appare come una o più aree bianco-grigiastre, di consistenza dura e margini irregolari. All'**esame istologico** si presenta come area a diversa differenziazione. Questa caratteristica è alla base del più diffuso metodo di differenziazione e gradazione istologica, quello **descritto da Gleason**. Esso si divide in **5 gradi** e si basa su criteri architetturali: la morfologia delle ghiandole e le modificazioni che si riscontrano nello stroma definito a basso ingrandimento. Siccome oltre il 50% dei tumori prostatici presenta più di un grado secondo Gleason, il grado del tumore è dato dalla somma di due gradi di Gleason, per cui si assegna un grado primario alla zona di tumore più rappresentata e un grado secondario alla seconda. Poiché esistono 5 gradi, il punteggio può variare da 2 a 10, con 2 si definisce un tumore ben differenziato e con 10 uno scarsamente differenziato. Uno dei problemi maggiori del patologo è la diagnosi di carcinoma di prostata in un piccolo focolaio alla biopsia. In questi casi è di ausilio l'**immunoistochimica** con l'utilizzo di citocheratine di alto peso molecolare e della p63 (che colorano le cellule basali dell'epitelio prostatico normale) o anticorpi verso l' α -metil-acilCoA-racemasi che è, invece, presente nel carcinoma e nel PIN e non nell'epitelio normale. Il termine per definire queste aree di atipia è l'acronimo inglese di ASAP (*atypical small acynar proliferation*) il cui riscontro bioptico è di circa il 5,2% dei casi. La probabilità di ritrovare una neoplasia a una seguente biopsia è del 45% e perciò tutti i pazienti con questo tipo di diagnosi dovrebbero essere sottoposti a una nuova biopsia in breve tempo.

Sintomatologia

Con l'utilizzo sempre più diffuso del PSA e grazie alla maggiore consapevolezza, nella popolazione, della necessità di una diagnosi precoce del tumore prostatico, **la diagnosi viene posta nella grande maggioranza dei casi (80%) in fase clinicamente localizzata** e in assenza di sintomi giacché la neoplasia insorge nella porzione periferica della ghiandola lontano dall'uretra. La **neoplasia manca di segni clinici precoci**. La sintomatologia collegata alla presenza del tumore in sede prostatica è rappresentata da:

- **sintomi da ostruzione urinaria:** mitto indebolito, pollachiuria, urgenza, nicturia e disuria. Questa sintomatologia può essere dovuta al carcinoma prostatico (e di solito compare più tardivamente rispetto all'ipertrofia prostatica perché la neoplasia inizia nella zona ghiandolare periferica) o alla concomitante presenza di un'ipertrofia prostatica;

in caso di un tumore localmente avanzato:

- se vi è l'invasione del collo vescicale e del trigono la malattia si può manifestare con un ostruzione ureterale che, se bilaterale, può portare a insufficienza renale;
- in caso di invasione dei dotti eiaculatori si può osservare emospermia o ridotto volume dell'eiaculato, raramente per invasione dei fasci neurovascolari si può osservare un deficit erettile;
- ematuria (15% dei casi);
- edema degli arti inferiori per interessamento dei linfonodi pelvici con compressione della vena iliaca e/o dei linfatici;

in caso di **malattia metastatica**:

- il paziente può presentare inizialmente sintomi dovuti alle localizzazioni metastatiche ossee caratterizzati da dolore di solito alla schiena o alle gambe (20% dei casi), anche se qualunque porzione dello scheletro può essere coinvolta, anemia da sostituzione del midollo osseo e fratture patologiche.

Diagnosi

L'*esplorazione rettale* (EDR) è stata tradizionalmente il principale metodo diagnostico. La presenza di un nodulo a consistenza duro-ligneo, che deforma la morfologia della ghiandola o che si prolunga nei solchi laterali della prostata, è l'espressione obiettiva più tipica di un carcinoma prostatico. Questo quadro, così come qualunque alterazione nella consistenza e nella morfologia della ghiandola, dovrebbe indurre a sospettare un carcinoma prostatico. Tuttavia, questo reperto obiettivo può anche riscontrarsi in caso di calcoli prostatici, prostatiti, tubercolosi, infarti e anche in alcuni casi di ipertrofia. Oggigiorno, per la migrazione di stadio la EDR ha perso molto della sua importanza giacché la maggior parte dei tumori viene diagnosticata in una fase preclinica e senza alterazioni obiettive.

L'*ecografia della prostata* eseguita con una sonda endorettale, è di ausilio alla diagnosi di carcinoma della prostata, anche se non è utilizzata come indagine di prima linea come il PSA e la EDR. L'ecografia mette in evidenza la neoplasia come un'area ipoecogena nodulare prevalentemente (oltre il 75% dei casi) in sede periferica. L'ipoecogenicità è spiegabile con l'aumentata cellularità all'interno del tumore che riduce gli echi interni, al contrario delle ghiandole normali dove la membrana basale e il collagene interposto tra le cellule creano un'interfaccia acustica rilevata dagli ultrasuoni (Fig. 22.2).

Tuttavia, la presenza di una lesione ipoecogena non è sempre segno di tumore, infatti questo quadro ecografico può essere riscontrato anche in presenza di flogosi acute, noduli di ipertrofia, infarti. Inoltre, circa il 20% dei carcinomi è difficilmente rilevabile all'ecografia perché la massa è isoecogena o, nell'1-2% dei casi, iperecogena. Anche il 25% dei tumori insorti in sede centrale o nella zona di transizione è di difficile identificazione all'ecografia.

Antigene prostatico specifico (PSA)

Nella diagnostica del carcinoma prostatico ha un ruolo sempre più importante la *determinazione sierica del PSA*. Il PSA (antigene prostatico specifico) è una glicoproteina della famiglia delle callicreine, ad azione proteasica, prodotta dalle cellule epiteliali prostatiche sotto l'influenza degli androgeni e secreta nel liquido seminale, dove svolge la funzione di determinare l'idrolisi del coagulo del liquido seminale. Ha un peso molecolare di 30000 dalton e contiene 240 aminoacidi. Il PSA si trova normalmente in basse concentrazioni nel siero dove circola in una *forma libera* e una *forma legata* o complessata con la α -2-macroglobulina (A2M), l' α -1-antichimotripsina (ACT) e l'inibitore delle α -1-proteasi (API). Il tempo di dimezzamento del PSA nel siero è di 2-3 giorni. L'aumento del PSA in caso di neoplasia non sembra dipendere da un aumento di produzione delle cellule neoplastiche quanto dall'architettura cellulare e ghiandolare anomala. La perdita della bar-

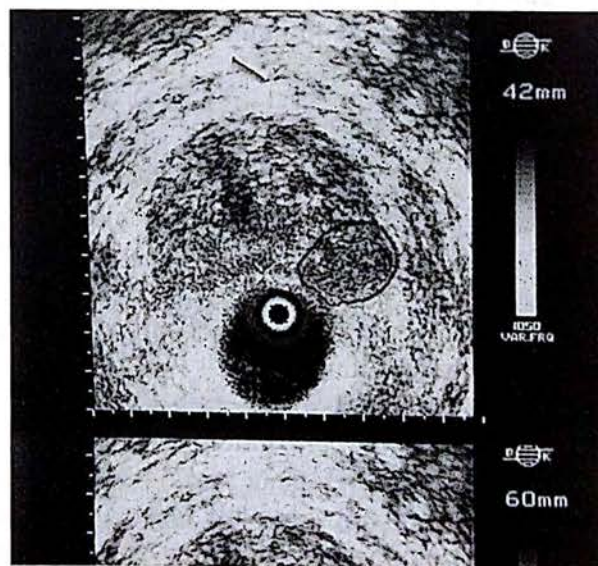


Figura 22.2 Ecografia transettale della prostata: Scansione trasversale. L'area tratteggiata mette in evidenza una lesione ipoecogena della prostata periferica, risultata poi essere un adenocarcinoma prostatico.

riera costituita dallo strato basale e dalla membrana basale è la probabile causa della filtrazione del PSA dal lume ghiandolare nel compartimento sierico. Il PSA senza attività proteolitica, reso inattivo all'interno delle cellule epiteliali, circola in forma libera.

Il PSA è un **marker organo-specifico** e non tumore-specifico, per cui la sua utilità clinica deriva da differenze di tipo quantitativo. Infatti si è osservato che il 50% dei pazienti con carcinoma prostatico presenta valori di PSA **superiori a 4 ng/ml** contro il 25% di pazienti con ipertrofia prostatica. Quanto maggiore è il valore del PSA tanto più probabile sarà il riscontro biotico di un carcinoma della prostata senza che possa essere esclusa del tutto la possibilità di un carcinoma della prostata in presenza di valori di PSA bassi. Purtroppo i livelli di PSA possono essere aumentati anche in caso di prostatite, di ipertrofia prostatica benigna o altra patologia prostatica o dopo manipolazione della prostata. La terapia dell'IPB con finasteride o dutasteride riduce il valore del PSA del 50% dopo circa 6 mesi di terapia, per cui si deve moltiplicare il valore del PSA per 2 per ottenere il valore stimato. In caso di mancata riduzione del PSA o addirittura di un aumento si deve porre il sospetto di una neoplasia prostatica.

L'uso del PSA nella pratica clinica ha aumentato il numero di neoplasie prostatiche scoperte, soprattutto di quelle ancora in uno stadio clinico localizzato, rispetto all'uso della sola EDR. In valutazioni comparative il PSA permette di diagnosticare un numero maggiore di neoplasie rispetto alla sola EDR (Tab. 22.1) ma la **combinazione delle due metodiche** permette di ottenere i migliori risultati. Inoltre, a parità di PSA, le neoplasie che presentano anche un'alterazione della ghiandola rilevabile alla EDR hanno una neoplasia di maggior grado e, quindi, biologicamente più aggressiva.

Il **lead time** è l'intervallo di tempo che precede una diagnosi clinica di carcinoma di prostata quando si usa il PSA come screening. Quest'intervallo è stato calcolato nell'ordine dei 10 anni. Questo lungo **lead time** se da una parte consente di diagnosticare un tumore in una fase precoce quando è più facilmente curabile dall'altra potrebbe far diagnosticare tumori che potrebbero rimanere clinicamente quiescenti per molto tempo e che potrebbero non essere motivo di morte cancro-correlata.

Per aumentare la sensibilità e la specificità del PSA nella diagnosi del carcinoma prostatico e ridurre la percentuale di biopsie prostatiche inutili sono state proposte **misurazioni differenti del PSA**: la densità del PSA, il PSA specifico per l'età, la velocità del PSA, il rapporto libero/legato del PSA e il PSA complessato.

La **densità del PSA (PSAD)** è un valore che deriva dal rapporto del PSA sierico con il volume della prostata misurato ecograficamente. Esso è utilizzato, soprattutto, per diagnosticare il carcinoma in pazienti con prostata di grande volume. Una PSAD inferiore a 0,01 è associata a carcinoma prostatico in meno del 5% dei casi; tra 0,1 e 0,15 l'incidenza sale al 15% e con una PSAD maggiore di 0,15 il rischio sale al 25%. L'utilità del PSAD non è stata dimostrata in tutti gli studi per la difficoltà di ottenere un volume preciso della prostata e per la variabilità del rapporto epitelio (dove è prodotto il PSA) e dello stroma.

Un altro metodo per aumentare la sensibilità del PSA nei pazienti più giovani è l'uso del PSA specifico per età (i valori normali aumentano con l'aumentare dell'età del paziente), allo scopo di evitare inutili biopsie nei gruppi di pazienti in età più avanzata ma utilizzare un cutoff più basso nei pazienti della 4ª e 5ª decade.

Tabella 22.1 Probabilità di cancro prostatico sulla base del PSA in uomini con esplorazione digito-rettale non sospetta per cancro prostatico

PSA	Probabilità di cancro prostatico
2 ng/ml	1%
2-4 ng/ml	15%
4-10 ng/ml	25%
>10 ng/ml	>50%

Tabella 22.2 Probabilità di cancro prostatico sulla base del rapporto PSA libero/PSA legato (*F/T ratio*) in uomini con PSA tra 4 e 10 ng/ml ed esplorazione digito-rettale non sospetta per cancro prostatico

F/T ratio del PSA	Probabilità di cancro prostatico
0-10%	56%
10-15%	28%
15-20%	20%
20-25%	16%

Un altro metodo è il *tasso d'aumento del PSA nel tempo*. Si è visto, infatti, che aumenti di valore del PSA annuali di 0,75 ng/ml o 0,4 ng/ml rispettivamente per PSA iniziali minori o superiori a 4 ng/ml erano indicativi di patologia neoplastica. È importante che si ottengano almeno 3 valutazioni successive in un arco di 18 mesi.

È stato osservato che il PSA prodotto dal carcinoma sfugge al processo di proteolisi per cui circola come proteina legata alle macromolecole nel sangue in quota maggiore rispetto al PSA prodotto dal tessuto prostatico normale. Perciò pazienti con una neoplasia prostatica hanno una frazione maggiore di PSA legato alla ACT e una più bassa libera; questa differenza attraverso il calcolo del rapporto tra **PSA libero** e PSA totale è di ausilio nel differenziare le due patologie. La maggior utilità del rapporto tra il PSA libero e quello legato è tra i valori di PSA totale compresi tra 4 (o 2,5) e 10 mg/ml (Tab. 22.2).

Il **PSA (cPSA) complessato** è la determinazione della quantità di PSA sierico legato alla ACT e in misura minore all'API e ad altri complessi macromolecolari ancora sconosciuti. Il valore clinico del cPSA è ancora oggetto di valutazione.

L'età ottimale quando cominciare lo screening del carcinoma prostatico non è stata chiaramente definita. L'*American Cancer Society* consiglia di **iniziare a 50 anni la determinazione del PSA e la EDR e a 45 anni** per coloro che hanno una storia familiare di carcinoma della prostata o di razza nera. Iniziare lo screening più precocemente aumenta la specificità del PSA, perché in questo gruppo di pazienti l'effetto confondente dell'IPB sul PSA è minore ed è probabile che, cominciando prima lo screening, si possa ridurre la mortalità cancro-correlata nel gruppo di pazienti di età compresa tra i 50 e 64 anni. **L'intervallo per ripetere lo screening è annuale, biennale se il PSA iniziale è inferiore a 2 mg/ml.** La sospensione dello screening è, invece, consigliabile in soggetti con un'aspettativa di vita bassa (<10 anni).

Le indicazioni alla biopsia prostatica sono: una EDR sospetta, un PSA < 4 (o 2.5) ng/ml, o un valore derivato dal PSA (percentuale di PSA libero, PSA complessato, densità del PSA e velocità del PSA) sospetto.

Biopsia prostatica

In caso di sospetto clinico, ecografico o sierico di carcinoma prostatico si procede alla **biopsia**. Questa può essere eseguita per via perineale o transrettale sotto guida ecografia utilizzando aghi automatici di 18 gauge che permettono un campionamento di 1,5 cm di tessuto prostatico. Lo schema biottico ecoguidato detto a sestante (una biopsia alla base, una in sede medioprostatica e una all'apice per ciascun lato su un piano paramediano) aumenta in maniera significativa la probabilità di diagnosi rispetto alla biopsia solo digito-guidata. Oggi, in presenza di neoplasie di volume inferiore rispetto al passato, si ritiene questa tecnica inadeguata ed è stata modificata utilizzando schemi biottici che prevedono 10-13 sedi biottiche nella ghiandola periferica, e per prostate di volume superiore ai 50 cc, una o più biopsie della zona di transizione. In caso di pazienti con biopsie negative ma ancora con il sospetto clinico di neoplasia (PSA elevato o un nodulo alla EDR) è consigliabile eseguire una seconda biopsia e in casi selezionati un'ulteriore biopsia, aumentando eventualmente il numero di prelievi biottici. In questi casi è preferibile utilizzare delle tecniche di anestesia locale per ridurre il disagio per il paziente. Le complicanze più frequenti della biopsia prostatica sono i sanguinamenti e l'infezione (1-2%).

Stadiazione

La stadiazione è il tentativo di definire clinicamente l'estensione del carcinoma prostatico. Questo è necessario sia per poter programmare il trattamento più idoneo sia per poter definire la prognosi della malattia. La modalità di stadiazione più diffusa è il *sistema TNM* definito dall'UICC (Tab. 22.3).

Lo *stadio clinico* e il *grado istologico* si correlano con la prevalenza di metastasi linfonodali.

Le *stazioni linfatiche* a essere interessate per prime dal carcinoma prostatico sono il gruppo mediale dei linfonodi iliaci esterni, detti otturatorî, cui seguono, in ordine decrescente di frequenza, i linfonodi ipogastrici, iliaci esterni, presacrali, iliaci comuni, inguinali e periaortici.

La sede più frequente di metastasi sono le ossa. I distretti più comunemente colpiti sono l'ileo (83%), l'ischio (78%), il rachide lombosacrale (71%), il rachide dorsale (60%), le coste (53%), il femore (48%). Il plesso delle vene perivertebrali (plesso venoso di Batson), privo di valvole, permetterebbe il libero passaggio di microemboli neoplastici che possono arrivare nel midollo osseo delle ossa pelviche e spiegare il tipo di diffusione metastatica del carcinoma prostatico. In oltre il 50% dei casi si tratta di lesioni osteoblastiche, in oltre il 30% dei casi miste (osteoblastiche e osteolitiche) e solo in meno del 10% dei casi sono di tipo osteolitico. L'interessamento di altri organi è, di solito, un evento tardivo. Per ordine di frequenza sono interessati i polmoni, il fegato, i surreni e i reni.

A tutt'oggi la *stadiazione clinica del carcinoma della prostata* rimane relativamente imprecisa: infatti, in oltre il 30% dei casi si osserva una sottostadiazione della malattia, di solito per la presenza di gettoni neoplastici microscopici che superano la capsula prostatica o di micrometastasi linfonodali. Questa difficoltà deriva dall'inaccuratezza delle metodiche diagnostiche attuali: infatti il valore di PSA preoperatorio, l'esplorazione digito-rettale, l'ecografia transrettale e la TC non superano la soglia del 60% di accuratezza globale. L'incidenza di una malattia extracapsulare aumenta con l'aumentare dello stadio valutato clinicamente: di fronte a uno stadio clinico T1b o T2a l'incidenza di malattia extracapsulare è di circa il 15% e 20% rispettivamente, ma in caso di malattia clinica T2b l'incidenza della malattia extracapsulare sale al 45%. La presenza di malattia extracapsulare è stata evidenziata anche in pazienti con carcinoma della prostata non palpabile T1c (circa un terzo dei casi). È evidente che l'esplorazione digito-rettale (EDR) sottostadia più del 50% delle neoplasie ritenute localizzate che, invece, all'esame istologico, presentano un'estensione extracapsulare delle cellule tumorali. Anche la stadiazione di un tumore intracapsulare è difficoltosa: spesso alla sensazione soggettiva di un nodulo in un solo lobo segue il riscontro istologico di un'invasione di entrambi i lobi. Nonostante ciò, tutti i pazienti sono sottoposti a EDR come stadiazione iniziale ed essa permette di definire quei tumori che hanno già una notevole estensione extracapsulare. L'uso del PSA preoperatorio per la stadiazione rimane controverso. Inizialmente si era sperato che i valori preoperatori di PSA potessero essere utilizzati per la stadiazione del carcinoma. Da solo non basta per confermare o determinare l'estensione extracapsulare della neoplasia: il 70-80% degli uomini con PSA <4 ng/ml presenta una malattia organo-confinata alla chirurgia, mentre nei pazienti con PSA >10 ng/ml questa percentuale si abbassa al 50%. Sfortunatamente il 60% degli uomini con carcinoma della prostata localizzato ha un valore di PSA in un range tra 4 e 10 ng/ml, per cui è necessario associare altre metodiche di stadiazione. L'ecografia transrettale ha un'accuratezza solo del 62% (la sensibilità e la specificità oscillano rispettivamente tra il 58-87% e il 78-99%). L'invasione delle vescichette seminali può essere dimostrata con l'ecografia, raggiungendo un'accuratezza dell'83% e una sensibilità del 90%. L'ecografia permette di misurare il volume della prostata e con una certa approssimazione il volume tumorale. Più del 42% dei pazienti con un carcinoma prostatico localizzato a un lobo all'EDR presenta all'e-

Tabella 22.3 Classificazione del carcinoma della prostata secondo il sistema TNM 2002

• T1 Non palpabile né visibile	• T3 Supera la capsula prostatica
• T1a ≤5%	• T3a Estensione extracapsulare
• T1b >5%	• T3b Invade una o entrambe le vescichette seminali
• T1c Agobiopsia	• T4 Fisso o invade le strutture adiacenti
• T2 Confinato alla prostata	• N1 Linfonodo(i) regionale(i)
• T2a Metà di un lobo o meno	• M1a Linfonodo(i) non regionale(i)
• T2b Più di metà di un lobo	• M1b Osso(a)
• T2c Entrambi i lobi	• M1c Altra(e) sede(i)

same istologico un interessamento del lobo controlaterale. Questo è importante poiché i tumori bilaterali hanno una maggiore probabilità di superare la capsula prostatica rispetto ai tumori limitati a un solo lobo (72% contro 28%). Le biopsie prostatiche a sestante o con un maggior numero di prelievi possono definire con accuratezza se il tumore interessa entrambi i lobi prostatici.

La **TAC** non può differenziare un aumento benigno di volume ghiandolare e un carcinoma in fase precoce a causa del sovrapporsi del coefficiente di attenuazione tissutale. L'accuratezza complessiva nello staging del carcinoma localizzato è soltanto del 61%, lievemente migliore dell'accuratezza che si ottiene con un'esplorazione rettale. Inoltre, dal momento che la TC è una metodica di imaging assiale, non può evidenziare un'infiltrazione della base vescicale da parte del tumore. L'aumento di volume unilaterale di una vescichetta seminale con l'obliterazione dell'angolo vescicoprostatico è considerato un segno d'invasione delle vescichette seminali. La specificità di questo dato è messa in discussione dal fatto che la simmetria delle vescichette seminali può anche essere alterata da una distensione del retto o della vescica. La validità della TC nella stadiazione linfonodale dipende dalla capacità di individuare linfonodi di dimensioni aumentate e impedendo di identificare le micrometastasi: i linfonodi devono raggiungere le dimensioni di almeno 1-1,5 cm per poter essere identificati alla TC. La sensibilità nel valutare le metastasi linfonodali è valutata dal 25 al 90%. La risonanza magnetica supera ogni altra modalità di imaging nella valutazione dell'anatomia della ghiandola prostatica. Anch'essa non differenzia le aree benigne da quelle carcinomatose. Un'adeguata valutazione della prostata necessita dell'uso di immagini T1- e T2-pesate. Le immagini T1-pesate, che ottimizzano il contrasto organo-grasso, sono necessarie per l'individuazione di linfadenopatie e contribuiscono alla caratterizzazione del tessuto (emorragico, fluido, grasso). Le immagini T2-pesate sono richieste per la valutazione anatomica dell'organo. Complessivamente l'accuratezza della **RM** è paragonabile a quella della TC, sovrastadiando la lesione nel 44% dei casi e sottostadiandola nel 55%. Usando la bobina endorettale, l'accuratezza nel valutare l'estensione extracapsulare è dell'82%, mentre quella per l'invasione delle vescichette seminali è del 97%.

La **scintigrafia ossea** è una metodica fondamentale per evidenziare la presenza di metastasi ossee del carcinoma prostatico. Il 23% dei pazienti con radiografie dello scheletro nella norma presenta metastasi alla scintigrafia, mentre il 16% dei pazienti con carcinoma prostatico localizzato ha una scintigrafia ossea falsamente positiva. Infatti, anche se questa metodica è altamente sensibile, non è altrettanto specifica e i riscontri positivi devono essere meglio valutati con una stratigrafia o una RMN delle aree sospette. Il tasso di falsi negativi raggiunge circa l'8%. Utilizzando il PSA sierico, la scintigrafia può essere evitata nei pazienti con carcinoma ben differenziato e un PSA inferiore a 15 ng/ml. Comunque, in presenza di un punteggio di Gleason di 8-10 la scintigrafia va eseguita anche in caso di valori bassi di PSA, perché carcinomi indifferenziati possono produrre bassi quantitativi di PSA nonostante la presenza di metastasi ossee (Fig. 22.3).

Combinazione di parametri clinico-patologici

Associando alcuni parametri preoperatori, come lo stadio clinico, il punteggio di Gleason, il valore del PSA, sono stati costruiti dei nomogrammi che aumentano l'accuratezza della stadiazione. Due di questi sistemi il **nomogramma di Partin e quello di Kattan**, dai nomi degli Autori, permettono di prevedere lo stadio patologico (Partin) o il rischio di ripresa di malattia dopo una terapia con intento curativo (Kattan).

Terapia

La storia naturale di questa malattia è molto variabile da una forma indolente, che non causerà sintomi per tutta la vita del paziente, a forme particolarmente aggressive che in poco tempo metastatizzano, causano sintomi estremamente debilitanti e portano a morte il paziente. La notevole disparità tra prevalenza del cancro prostatico e la mortalità cancro-correlata ha messo in luce come molti tumori potrebbero non essere diagnosticati o trattati. È compito arduo del medico cercare di **discriminare le forme indolenti da quelle aggressive** e saper scegliere il trattamento più opportuno. Recentemente D'Amico ha messo a punto delle categorie di rischio per poter selezionare il trattamento più opportuno. Nella selezione del trattamento più appropriato va anche considerata **l'età del paziente**, le **comorbidità** per poter stabilire a grandi linee l'aspettativa di vita del paziente. La terapia del carcinoma prostatico clinicamente localizzato è controversa. I **tre approcci terapeutici** adottati sono, il trattamento differito, la radioterapia e la chirurgia radicale.

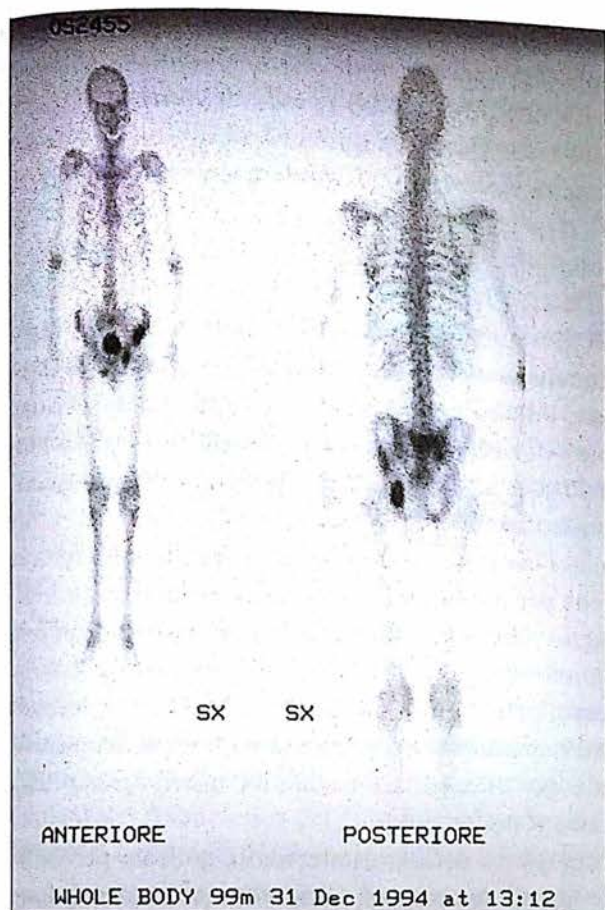


Figura 22.3 Scintigrafia ossea. L'immagine mostra due aree di accumulo patologico del radiocomposto, a livello della branca ischio pubica di sinistra e dell'articolazione sacroiliaca di destra, da riferirsi a metastasi ossee da carcinoma prostatico.

Trattamento differito

L'osservazione attenta (o *watchful waiting*) è il follow-up del paziente in cui è stato diagnosticato un carcinoma della prostata clinicamente localizzato fino allo sviluppo delle metastasi a cui segue un trattamento palliativo ormonale ablativo (vedi oltre). Il trattamento differito è riservato per pazienti con **una aspettativa di vita breve (<10 anni)** e con **una neoplasia di basso Gleason (2-5)** con l'assunto che questo tipo di carcinoma della prostata abbia un andamento indolente e che insorgendo in età avanzata, raramente può essere responsabile della morte del paziente.

Questo approccio è, invece, **controindicato nei pazienti giovani** e quindi con lunga aspettativa di vita o per tumori a Gleason intermedio o alto che hanno un maggior probabilità di portare a morte il paziente. Uno studio randomizzato, condotto in Scandinavia ha messo in evidenza che, nei pazienti con un tumore clinicamente localizzato della prostata, l'osservazione attenta ha una maggiore incidenza di progressione locale o di sviluppo di metastasi, mortalità cancro-correlata e una sopravvivenza minore rispetto ai pazienti trattati inizialmente con una chirurgia radicale. Nell'analisi dei sottogruppi è emerso, però, che questa differenza era soprattutto presente nei pazienti con un'età inferiore ai 65 anni cioè in coloro con una lunga aspettativa di vita.

A differenza del *watchful waiting*, **la sorveglianza attiva è il ritardare la terapia di una neoplasia localizzata di basso Gleason e di piccolo volume diagnosticata in pazienti giovani fino a quando o per un aumento del PSA o del Gleason** (dopo un'ulteriore biopsia) **si ritiene che neoplasia sia diventata più aggressiva oppure nei casi in cui l'ansia del paziente per la presenza di un tumore suggeriscono una terapia immediata**. Il vantaggio di questa scelta è quello di evitare nei casi di tumori indolenti un trattamento non scevro di effetti collaterali. È, tuttavia, sempre presente il rischio che un ritardo nel trattamento possa rendere l'eradicazione della malattia più difficoltosa e con una più alta incidenza di effetti collaterali. Ulteriori studi clinici sono necessari per definire il ruolo della sorveglianza attiva.

LA RADIOTERAPIA

La **radioterapia** è un trattamento locale che per mezzo dell'applicazione di un fascio di radiazioni ionizzanti vuol ottenere il controllo locale della malattia e, in assenza di metastasi la cura della stessa. Questo controllo locale viene raggiunto con maggior efficacia quanto maggiore è la dose che viene somministrata, avendo come limite la gravità degli effetti collaterali agli organi circostanti. Di qui la necessità di migliorare la pianificazione e la somministrazione del trattamento.

Con l'introduzione della TAC e con una migliore conoscenza anatomica della patologia prostatica è stato possibile ottenere una centratura più precisa della prostata.

Con lo sviluppo della capacità computazionale e il miglioramento della grafica computerizzata negli anni Novanta è stato possibile visualizzare in maniera tridimensionale gli organi interni e calcolare la direzione e l'ampiezza dei fasci di fotoni per poter minimizzare i danni agli organi circostanti (pianificazione del trattamento). Questo tipo di radioterapia ha preso il nome di **radioterapia conformazionale** che ha permesso di aumentare la dose di radiazioni somministrata da 70Gy a 78-79Gy e di ottenere un miglior controllo della malattia senza aumentare l'incidenza degli effetti collaterali.

Per ridurre al minimi gli effetti delle radiazioni sugli organi circostanti, retto e vescica, è stata introdotta la **radioterapia conformazionale in 3 dimensioni** (3D-CRT), che per mezzo di un sistema computerizzato, indirizza i fasci di fotoni in maniera selettiva sull'organo bersaglio. Una forma più avanzata di radioterapia è la radioterapia a intensità modulata o (*intensità modulated radiation therapy*, IMRT), che attraverso un sistema computazionale, definito pianificazione inversa del trattamento, pone uguale attenzione alle aree che necessitano di ricevere alte dosi e a quelle che necessitano di essere risparmiate. Secondo questa complessa pianificazione, l'acceleratore lineare viene guidato da un computer per ottenere sia la miglior distribuzione della radiazione sia una modulazione dell'intensità della dose durante il trattamento.

La **valutazione dei risultati** della radioterapia sono più complessi della prostatectomia radicale perché la prostata non viene rimossa e il PSA non si azzerà sia perché la radioterapia non uccide immediatamente tutte le cellule neoplastiche ma suo effetto letale si estrinseca quando la cellula entra in mitosi. Per questi motivi il PSA si riduce lentamente nel corso dei successivi 2-3 anni al trattamento finché non raggiunge il nadir (cioè il valore più basso). Per definire la progressione si utilizza il sistema ASTRO del 1997 (*American Society of Therapeutic Radiology and Oncology*) che richiede 3 aumenti consecutivi del PSA 6 mesi uno dall'altro dal nadir e, in maniera retrospettiva, definisce la data della progressione la metà dell'intervallo di tempo tra il nadir e il primo aumento del PSA.

I **risultati oncologici** sono in funzione dei raggruppamenti definiti in base ai fattori prognostici pretrattamento: nel gruppo a basso rischio la sopravvivenza libera da progressione biochimica (cioè senza aumento del PSA) è dell'85%, che scende al 50% nel gruppo a rischio intermedio e al 33% nel gruppo ad alto rischio. Nei pazienti con fattori prognostici pretrattamento sfavorevoli (alto PSA, alto Gleason e stadio clinico avanzato), l'associazione di una terapia ormonale ablativa migliora sia il controllo locale della malattia sia la sopravvivenza.

La presenza di tumore residuo nella loggia prostatica dimostrata con biopsie postradioterapia è estremamente importante per la progressione della malattia e la diffusione metastatica. È stata riportata una sopravvivenza a 10 anni del 35% in presenza di malattia residua locale contro il 90% di coloro in cui si era ottenuta l'eradicazione locale della malattia.

Il mancato controllo della malattia in sede prostatica non è solo un segno precoce di progressione ma può anche essere causa d'insorgenza di complicanze che interferiscono pesantemente sulla qualità di vita del paziente, specialmente per la comparsa di ostruzione urinaria che spesso richiede una TUR disostruttiva (spesso poi gravata da incontinenza) in oltre il 40% dei casi.

I maggiori **effetti collaterali della radioterapia** sono dovuti al danno del microcircolo della vescica, del retto e dell'uretra. Circa il 30% dei pazienti lamenta sintomi di cistite e proctite attinica che nella maggior parte dei casi si risolve poco tempo dopo il completamento del trattamento. In una piccola percentuale (5-10%) i sintomi persistono sotto forma di disturbi irritativi della minzione, ematuria, tenesmo rettale e rettorragia. In circa la metà dei pazienti, di solito dopo un anno dal trattamento, compare una disfunzione erettile per i danni ai nervi erigenti e ai corpi cavernosi.

La **brachiterapia** consiste nell'impianto di semi di materiale radioattivo direttamente nella prostata nel

tentativo di somministrare alte dosi di radiazione senza compromettere gli organi circostanti. Si esegue un'ecografia transrettale per calcolare il piano di dosimetria. Può essere eseguita in anestesia generale o epidurale con il paziente in posizione litotomica utilizzando semi di iodio¹²⁵ o di palladio¹⁰³ che vengono introdotti per via perineale utilizzando un template e guide elettroniche sotto controllo ecografico. Dopo il trattamento si esegue una TAC per determinare la posizione dei semi e la dose relativa. È una metodica sconsigliata in pazienti con una prostata di grande volume per la difficoltà di apporre nella regione anteriore i semi e ottenere una dosimetria uniforme della ghiandola. I risultati di progressione libera da malattia a 5 e 7 anni utilizzando i criteri ASTRO sono dell'85 e 80%. Gli effetti collaterali più comuni sono i disturbi irritativi e ostruttivi della minzione con un rischio di ritenzione acuta di urina del 20%. Le proctiti e le lesioni al retto sono meno comuni rispetto alla radioterapia esterna mentre vi è una maggiore incidenza di deficit erettile.

La radioterapia può anche essere utilizzata come trattamento adiuvante dopo prostatectomia radicale nei pazienti con malattia avanzata localmente all'esame istologico, con margini chirurgici positivi o in caso di recidiva biochimica. Non va infine dimenticato che la radioterapia viene utilizzata anche a scopi palliativi nei pazienti con metastasi ossee localizzate sintomatiche.

LA PROSTATECTOMIA RADICALE

Il trattamento di scelta nei pazienti con carcinoma prostatico localizzato è la **chirurgia**. Pur essendo nell'armamentario del chirurgo da oltre 100 anni, lo sviluppo nel 1982 di una tecnica anatomica che permette la preservazione dei fasci neurovascolari responsabili della funzione erettile e la preservazione dello sfintere striato dell'uretra responsabile della continenza urinaria, ha permesso alla prostatectomia radicale di diventare il gold standard del trattamento del carcinoma localizzato della prostata. L'approccio chirurgico alla prostatectomia radicale è quello perineale, retropubico e laparoscopico. La prostatectomia per via perineale pur garantendo una minore perdita ematica e forse un tempo più breve dell'approccio retropubico, ha lo svantaggio di non permettere la linfadenectomia locoregionale ed è gravata da una maggior incidenza di lesioni del fascio neurovascolare e al retto e occasionalmente d'incontinenza fecale. L'approccio retropubico è il più utilizzato sia per la maggior familiarità anatomica, sia per la possibilità di eseguire una linfadenectomia.

Recentemente è stata introdotta la prostatectomia per via laparoscopica, da eseguirsi con tecnica tradizionale o con l'ausilio di un robot. Questa tecnica è causa di un minor sanguinamento, dolore postoperatorio e tempo di cateterizzazione rispetto alla prostatectomia retropubica. I risultati in termini di preservazione della potenza sessuale, della continenza e dell'ottenimento di margini chirurgici negativi è sovrapponibile alla tecnica retropubica. La prostatectomia laparoscopica ha, tuttavia, una curva di apprendimento più lunga della tecnica a cielo aperto ed è gravata da un maggior rischio di complicanze gravi quali lesioni al retto, alla via urinarie o alle strutture vascolari. La prostatectomia robotica permette di facilitare tutti i tempi della chirurgia laparoscopica, soprattutto, nell'esecuzione dell'anastomosi uretrovescicale grazie sia a una visione tridimensionale sia all'utilizzo di braccia meccaniche controllate in maniera remota da un computer (Sistema Robot Da Vinci).

Le complicanze più frequenti della prostatectomia, sono le emorragie, i linfoceli, le tromboflebiti; gli effetti collaterali sono l'incontinenza (presente nel 3-10% dei pazienti) e l'impotenza che, nonostante le modifiche di tecnica volte al risparmio dei fasci neurovascolari in cui decorrono i nervi erigendi, interessa un numero elevato di pazienti (dal 30 all'80% nelle differenti casistiche).

IL FOLLOW-UP DOPO TERAPIA CON INTENTO CURATIVO

Dopo l'intervento di prostatectomia il PSA raggiunge la soglia d'indossabilità, che varia a seconda della metodologia usata nella determinazione del marker da 0,4 ng/ml a 0,06 ng/ml, e permane tale in assenza di ripresa di malattia. In caso di recidiva di malattia, il PSA è il primo e più sensibile marker di ripresa di malattia (recidiva biochimica) e di solito precede la comparsa di metastasi clinicamente evidenti in media di 8 anni e la morte cancro-correlata di 13 anni. Raramente, in tumori di alto grado o con differenziazione neuroendocrina, la recidiva di malattia può avvenire in assenza di un aumento del PSA e questo rimarca l'importanza di associare nelle visite di follow-up l'EDR. Il rischio di progressione dipende da alcuni parametri clinici e patologici quali lo stadio patologico, il punteggio di Gleason, il PSA preoperatorio.

Purtroppo, dopo chirurgia, si riscontra un'incidenza di malattia extracapsulare che varia dal 24 al 39%. La presenza di una malattia extracapsulare è un fattore predittivo di progressione, poiché circa il 50% dei pazienti va incontro a progressione. I risultati di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia sono, quindi, eccellenti nei pazienti con malattia localizzata alla prostata; la percentuale di recidive sale, invece, al 50% nei pazienti con malattia extracapsulare e all'80-90% nei pazienti con metastasi linfonodali.

I pazienti che presentano una **recidiva biochimica** rappresentano, oggi, un gruppo in rapida espansione e un problema irrisolto di gestione terapeutica a causa della notevole variabilità dell'andamento della malattia. Il primo problema è identificare la sede della recidiva: se è locale potrebbe essere eliminata con un trattamento locale mentre se fosse sistemica sarebbe necessario un trattamento di tipo generale. Il secondo punto è capire in quali pazienti la malattia è ad alto rischio di diventare in breve tempo clinicamente manifesta.

Per il primo quesito, un PSA pretrattamento basso, un grado di Gleason basso, uno stadio patologico basso e un lungo periodo tra la terapia radicale e la recidiva sono elementi che fanno propendere per una recidiva di malattia solo locale. In questi pazienti è possibile con un trattamento radiante delle remissioni di malattia prolungate. Per il secondo quesito è stato introdotto un nuovo parametro che prende il nome di PSA *doubling time* (o PSA-DT) che consiste nella misurazione dell'intervallo di tempo necessario perché il PSA raddoppi. Una malattia aggressiva ad alta capacità proliferativa avrà un PSA-DT molto breve mentre una malattia indolente avrà un PSA-DT molto lungo. Utilizzando il tempo di raddoppio del PSA, il punteggio di Gleason della neoplasia e il tempo intercorso tra il trattamento radicale e la recidiva biochimica è stato costruito una tavola di predizione del rischio di morte cancro-correlata a 10 dalla recidiva biochimica. La scelta terapeutica in questo gruppo di pazienti, in rapida crescita, deve essere decisa considerando i parametri presi prima in esame. Tuttavia, in assenza di trial clinici, non vi è un approccio standard e le strategie terapeutiche al momento sono variabili: dall'osservazione fino alla comparsa di metastasi o fino a un valore soglia del PSA al trattamento immediato con una terapia ormonale ablativa, che può essere unica o associata a cicli di chemioterapia.

LA TERAPIA DEL CARCINOMA DI PROSTATA AVANZATO

Nei tumori di stadio localmente avanzato o metastatici, la terapia si fonda sul razionale che il carcinoma prostatico, almeno inizialmente, è un tumore ormono-dipendente, per cui il **trattamento farmacologico** ha lo scopo di antagonizzare l'azione pro-oncogenica degli androgeni.

Inizialmente, questo tipo di terapia veniva ottenuto o con l'orchietomia o con l'utilizzo di estrogeni: nel primo caso si cercava di eliminare il testosterone circolante asportando la principale fonte dell'ormone, nel secondo utilizzando l'azione anti-LHRH del dietilstilbestrolo. Tuttavia, l'impatto psicologico negativo dell'orchietomia e gli effetti collaterali degli estrogeni (perdita della libido, impotenza, ginecomastia, edemi agli arti inferiori e alta incidenza di complicanze tromboemboliche) ne hanno sconsigliato l'utilizzo. Oggi si utilizzano **due categorie di farmaci** ad azione antiandrogenica: gli analoghi dell'LHRH e gli antiandrogeni periferici.

Gli **analoghi dell'LHRH** (goserelin, buserelin, leuprolide) sono farmaci, simili al LHRH naturale con una sostituzione di un aminoacido a livello 6 del peptide, che ne aumenta la potenza e l'emivita. Agiscono a livello centrale stimolando l'ipofisi a produrre FSH e LH, gonadotropine che stimolano le cellule di Sertoli a sintetizzare il testosterone. Questi farmaci, grazie alla loro continua azione di stimolo, determinano un esaurimento funzionale delle cellule ipofisarie che smettono di secernere le gonadotropine. L'esposizione iniziale determina una situazione temporanea, di circa 20 giorni, di esacerbazione dei sintomi come dolori ossei e ostruzione delle vie urinarie (che prende il nome di *flare-up*). La premeditazione con un antiandrogeno periferico impedisce gli effetti dell'aumento della produzione di testosterone indotta dalla somministrazione iniziale dell'analogo dell'LHRH. Attualmente esistono formulazioni a lento rilascio del farmaco (*depot*) che consentono una somministrazione mensile, trimestrale o semestrale.

Gli effetti collaterali che derivano dalla mancanza di testosterone circolante, sono molteplici, alcuni molto fastidiosi ma non pericolosi come l'impotenza, la perdita della libido, le vampate di calore, l'astenia, e l'aumento di peso, altri più severi come l'anemia, l'osteoporosi, alterazioni cognitive e un aumentato rischio di alterazioni cardiologiche. Il 90% dei pazienti presenta un'anemia normocromica normocitica. Più del 50% dei soggetti a cui viene prescritto un analogo dell'LHRH ha una condizione di osteoporosi od osteopenia che viene esacerbata dalla prolungata terapia con un LHRH. È importante riconoscere questa condizione ed eventualmente cominciare una terapia sostitutiva con vitamina D3 e supplemento di calcio.

L'altra categoria di farmaci è quella degli **antiandrogeni periferici** (ciproterone acetato, flutamide, bicalutamide). Questi farmaci agiscono in modo differente in quanto il loro sito d'azione è a livello della cellula prostatica: essi, infatti, agiscono come inibitori competitivi degli androgeni sul recettore androgenico nucleare delle cellule prostatiche (il ciproterone ha anche un effetto anti-LHRH di tipo progestativo). Somministrati per via orale presentano i seguenti effetti collaterali: ginecomastia, disturbi dispeptici, epatopatia.

Sia la prima sia la seconda categoria di farmaci sono state utilizzate in monoterapia, anche se l'utilizzo contemporaneo dei due tipi di farmaci sembra garantire risposte più soddisfacenti. L'analogo dell'LHRH non elimina, infatti, gli androgeni prodotti dal surrene che, invece, sono inibiti dall'antiandrogeno periferico. Questo tipo di terapia combinata viene chiamata "blocco androgenico totale". Le **indicazioni a questo tipo di terapia** sono essenzialmente tre:

1. carcinoma prostatico localizzato in paziente inoperabile per età o per patologie concomitanti;
2. carcinoma prostatico localmente avanzato o con metastasi;
3. pazienti sottoposti a chirurgia o radioterapia che presentano recidiva di malattia.

Un'altra forma di trattamento innovativo è il **blocco androgenico intermittente**, che si basa sull'ipotesi che lo sviluppo di cloni cellulari androgeno-indipendenti sia dovuto a un meccanismo adattativo della cellula in condizioni di deprivazione androgenica e non a un'alterazione del genoma. Una terapia intermittente potrebbe impedire che le cellule diventino ormono-indipendenti e prolungare la sensibilità del tumore ai farmaci che bloccano l'azione degli androgeni. Non sono al momento disponibili i risultati di alcuni studi randomizzati di confronto tra la terapia ormonale continua e quella intermittente.

TUMORE DELLA PROSTATA ORMONO-REFRATTARIO

Il blocco androgenico, pur essendo efficace in quasi la totalità dei pazienti in fase iniziale finisce invariabilmente per essere inefficace per la comparsa dell'ormono-refrattarietà, cioè della resistenza delle cellule al blocco androgenico. Il fenomeno della ormono-refrattarietà non è ben conosciuto. Le cellule neoplastiche della prostata richiedono, in una prima fase, la presenza di androgeni per la loro crescita. Infatti, la riduzione della concentrazione di androgeni a livelli di castrazione ne induce l'apoptosi. Durante il processo di progressione neoplastica, queste cellule perdono la loro dipendenza dagli androgeni e le terapie di deprivazione androgenica diventano inefficaci. È ipotizzabile che il fallimento delle terapie di deprivazione androgenica è da ricercarsi nell'accumulo di alterazioni molecolari del recettore androgenico che portano all'acquisizione di nuove proprietà quali l'attivazione del recettore anche in assenza di androgeni. Inoltre, il recettore degli androgeni possiede un'attività trascrizionale intrinseca androgeno-indipendente non correlata alla presenza del ligando soprattutto quando il recettore risulta iperespresso.

I **meccanismi potenziali** che risulterebbero attivi nel tumore di prostata androgeno-indipendente **possono essere suddivisi in cinque tipi**:

1. la *hypersensitive pathway*;
2. la *promiscuous pathway*;
3. la *outlaw pathway*;
4. la *bypass pathway*;
5. la *lurker cell pathway*.

Nella **hypersensitive pathway**, l'attivazione del recettore può essere incrementata con bassissime quantità di androgeni per un aumento del numero di recettori, per un'incrementata sensibilità del recettore, per un aumento dei coattivatori. Le cellule neoplastiche che utilizzano questo meccanismo continuano a dipendere dalla presenza di androgeni e del recettore. La **promiscuous pathway** bypassa la necessità degli androgeni ampliando la specificità recettoriale in maniera che altri ormoni steroidei – come pure alcuni antagonisti – possano attivare il recettore. La prima mutazione a carico del recettore degli androgeni, descritta come importante nel determinismo di uno stato di androgeno-indipendenza, è una mutazione di tipo missense che si caratterizza per la sostituzione di un residuo di alanina con uno di treonina a livello dell'aminoacido 877 (T877A) nel dominio di riconoscimento del ligando. La mutazione T877A si ritrova frequentemente nei tumori ormo-

no-refrattari, e tale mutazione espande la specificità di riconoscimento del ligando da parte del recettore, permettendogli di legare gli estrogeni, il progesterone e gli androgeni surrenalici e molti antiandrogeni. La *outlaw pathway* bypassa la necessità degli androgeni e i recettori *outlaw* sono attivati grazie al *cross-talk* con altre *pathway* di trasduzione del segnale. Infatti, nelle cellule neoplastiche di pazienti sottoposti a terapie di deprivazione androgenica, è stata dimostrata la sovraespressione del recettore HER-2/neu che attiva indirettamente MAPK, la quale fosforila il recettore degli androgeni, creando un recettore *outlaw* androgeno-indipendente. Un'altra modalità prevede l'intervento della *pathway* controllata da Akt/PKB. In questa *pathway*, l'attivazione di un recettore dotato di un dominio tirosin-chinasico come HER-2/neu, porta a un aumento dei livelli PtdIns (3,4,5) P3 come conseguenza dell'attività dell'enzima PI3K. Un'altra *pathway* che incrementa le concentrazioni cellulari di PtdIns (3,4,5) P3 prevede l'inattivazione della fosfatasi PTEN. In definitiva, come tappa conclusiva di questi eventi a cascata, si assiste alla stimolazione di Akt/PKB che fosforila il recettore degli androgeni e lo attiva in assenza di ligando. AKT, inoltre, controlla alcune *pathway* che conducono segnali di sopravvivenza, grazie alla sua capacità di fosforilare e inattivare molecole con funzione pro-apoptotica come Bad e la procaspasi-9.

La *bypass pathway* non dipende dalla presenza del recettore degli androgeni ma i segnali pro-apoptotici, normalmente bloccati dagli androgeni, risultano inibiti con meccanismi differenti come la *up-regulation* di Bcl-2. La *lurker cell pathway* prevede la presenza, nell'ambito del normale epitelio prostatico, di alcune cellule staminali la cui sopravvivenza non dipende dalla presenza degli androgeni, ipotizzando la presenza di cellule neoplastiche androgeno-indipendenti *ab initio*, i cui cloni vengono selezionati durante le terapie di deprivazione androgenica.

In conclusione, in questi ultimi anni si sono scoperti nuovi meccanismi che spiegano lo sviluppo del carcinoma prostatico ormono-refrattario. Questi includono le mutazioni nel gene del recettore degli androgeni, le alterazioni nell'espressione dei coattivatori e l'attivazione di varie vie di trasduzione del segnale che possono anche non coinvolgere il recettore androgenico. È probabile che ciascun meccanismo non sia utilizzato in maniera esclusiva da una singola cellula neoplastica e che lo sviluppo di uno stato di ormono-refrattarietà coinvolga più *pathway*.

La gestione del paziente con un tumore di prostata ormono-refrattario

La stadiazione TNM utilizzata per definire l'estensione della malattia e quindi la prognosi non è utile per definire lo stato clinico di un malato con un tumore della prostata ormono-refrattario. La sopravvivenza media di un paziente con carcinoma ormono-refrattario varia in funzione dell'estensione della malattia e della presenza di sintomi (Tab. 22.4). Recentemente anche un PSA-DT inferiore ai 3 mesi è un parametro predittivo sfavorevole di progressione di malattia e di sopravvivenza.

Nei casi in cui un paziente con un carcinoma della prostata avanzato o metastatico è trattato con un blocco androgenico totale, la sospensione degli antiandrogeni può determinare in circa il 30% dei casi una breve risposta clinica evidenziata da una riduzione del PSA e una riduzione della gravità dei sintomi. Questo stato di remissione biochimica e/o clinica ha una durata media di 3-5 mesi. Per questo motivo è consigliabile prima di passare a una chemioterapia sospendere per almeno 4-8 settimane il trattamento con gli antiandrogeni. Nei casi in cui anche la breve risposta clinica che deriva dalla sospensione dell'antiandrogeno si esaurisce, vi è la possibilità di trattare questi casi con un blocco androgenico di seconda linea, che consiste nella somministrazione di inibitori della corticale del surrene, quali il desametasone e la amioglutetimide, nell'ipotesi di ottenere anche la soppressione degli androgeni surrenalici stimolati dalla secrezione di ACTH. La percentuale di pazienti responsivi a questa forma di terapia e la durata della risposta al trattamento è variabile. Nel caso in cui anche questo tipo di manipolazione ormonale dovesse fallire si ricorre alla chemioterapia.

Per la prima volta, nel 2004 un chemioterapico ha dimostrato in uno studio clinico randomizzato di migliorare la sopravvivenza di un paziente con carcinoma di prostata ormono-refrattario. Infatti, il taxotere è diventato il chemioterapico di scelta nel trattamento del carcinoma della prostata ormono-refrattario sulla base dei risultati di uno studio randomizzato denominato TAX 327 che confrontava una somministrazione trisettimanale di taxotere (75 mg/m²) e prednisone a una somministrazione settimanale di taxotere (30 mg/m²) e prednisone al mitoxantrone (12 mg/m²) e prednisone. Dopo 20,7 mesi di follow-up, la sopravvivenza nel gruppo dei pazienti trattati con taxotere trisettimanale era di 18,9 mesi in confronto ai 16,4 mesi del mitoxan-

Tabella 22.4 Tumore di prostata ormono-refrattario

Malattia misurabile	Caratteristiche cliniche che possono influenzare la prognosi	
	Sintomatica	Sopravvivenza media (settimane)
• NO	NO	>52
• Piccolo volume	NO	41-52
• Grosso volume	NO	10-28
• Piccolo volume	SI	32-41
• Grosso volume	SI	10-28

Da: A. Heidenreich, *Eur Urol* 2001.

trone con una riduzione relativa del rischio di morte del 24%. Gli effetti collaterali più importanti sono stati la mielodepressione, la neurotossicità, l'epatotossicità.

Oltre a tentare con la chemioterapia di allungare la vita dei pazienti con carcinoma di prostata ormono-refrattario, è importante utilizzare delle terapie di supporto ad azione palliativa per mantenere il più a lungo possibile una qualità di vita adeguata. I pazienti con metastasi ossee, con dolore in regione dorso-lombare dovrebbero essere valutati per il rischio di fratture patologiche dello scheletro assiale con il rischio di compressione midollare, soprattutto se al dolore si associa debolezza o alterazioni sensoriali agli arti inferiori e alterazioni dell'alvo e/o della minzione. In questi casi è consigliabile eseguire una diagnosi con una RMN d'urgenza e un trattamento ad alte dosi con corticosteroidi, a cui deve seguire un trattamento chirurgico decompressivo o radiante.

Nel gruppo della famiglia dei bifosfonati l'acido zoledronico è diventato parte integrante del trattamento del carcinoma della prostata metastatico alle ossa. Questi farmaci riducono il riassorbimento osseo inibendo l'attività e la proliferazione degli osteoclasti e quindi sono utili nel trattamento dell'ipercalcemia della demineralizzazione ossea indotta dalle metastasi e da un lungo periodo di terapia antiandrogenica. Tale terapia riduce l'incidenza di eventi scheletrici correlati alla presenza di metastasi come le fratture patologiche e la compressione midollare. Tra gli effetti collaterali di questa terapia si osserva febbre, mialgia, alterazioni degli indici di funzionalità renale e raramente un'osteonecrosi della mandibola.

Un altro strumento molto utile nel trattamento del dolore osseo diffuso è la somministrazione di radiofarmaci, stronzio⁸⁹ e samario¹⁵³, che si fissano nelle aree di rimaneggiamento osseo dando in circa il 50% dei pazienti una riduzione significativa e prolungata del dolore di origine ossea.

TUMORI GENITALI

M. Battaglia, G. Lucarelli

TUMORI DEL TESTICOLO

Introduzione

I tumori del testicolo rappresentavano, sino a 25 anni fa, la prima causa di morte per neoplasia nell'uomo al di sotto dei 40 anni. Negli ultimi 20 anni la sopravvivenza dei pazienti con tumore del testicolo è arrivata a superare il 90%. Questo risultato, unico in campo oncologico, è dipeso in parte dall'introduzione del cisplatino nei regimi chemioterapici, in parte dalla corretta integrazione della chemioterapia e della chirurgia nella terapia di questi tumori. L'approccio multimodale della terapia dei tumori del testicolo è diventato il modello di terapia che si cerca di applicare negli altri campi dell'oncologia.

Tuttavia, l'aumentata sopravvivenza ha creato una serie di nuove problematiche in questo gruppo di pazienti. Infatti, la giovane età di questi pazienti, la sopravvivenza elevata e la possibilità di una normale aspettativa di vita hanno spostato l'attenzione sull'adozione di nuove forme di terapia altrettanto efficaci ma che causano una minore morbidità.

Epidemiologia

Si tratta di neoplasie rare (1-2% dei tumori maschili e circa il 5% di tutte le neoplasie), con un'incidenza di 3-6 nuovi casi all'anno per 100000 individui di sesso maschile. Sono bilaterali nel 2-5% dei casi. Si possono riscontrare in qualunque età, ma con un picco d'incidenza tra la 2^a e la 4^a decade di vita. Alcuni tipi istologici sono più frequenti in alcune fasce di età. Il *coriocarcinoma* tende ad apparire in genere tra la terza e la quarta decade di vita; il *carcinoma embrionale* è raro prima dei 18 anni mentre si riscontra spesso tra i 20 e i 30 anni, mentre il *seminoma* appare più tardivamente, tra i 30 e i 40 anni. Il *tumore del seno endodermico (o del sacco vitellino)* in forma pura si manifesta quasi esclusivamente nell'infanzia.

La prevalenza della neoplasia è più alta nella razza bianca rispetto alle altre razze, soprattutto per gli istotipi seminoma e teratoma. Il testicolo destro è interessato più frequentemente del sinistro: verosimilmente, per la maggiore incidenza del criptorchidismo destro rispetto al sinistro.

Eziologia

I traumi, l'atrofia testicolare e il criptorchidismo sono i fattori eziologici implicati nella tumorigenesi del testicolo. In passato si riteneva che i *traumi* in sede scrotale, soprattutto se ripetuti, fossero responsabili dell'insorgenza della neoplasia. Oggi si pensa che il trauma sia un evento fortuito che permette la diagnosi occasionale di una neoplasia già insorta. Anche per l'*atrofia* i dati epidemiologici a disposizione non permettono di considerare questa condizione come un fattore predisponente al carcinoma.

Il *criptorchidismo*, invece, è sicuramente correlato a un maggior rischio di sviluppare un tumore testicolare: il rischio è maggiore per i testicoli intraddominali (1 caso su 20) rispetto agli intrainguinali (1 caso su 80). L'orchidopessi (che va sempre eseguita entro i 24 mesi per evitare problemi di infertilità) non sembra ridurre il rischio di sviluppare il tumore. Da notare che in questi soggetti

esiste un rischio aumentato di sviluppare la neoplasia anche nel testicolo controlaterale. Ciò fa sospettare l'esistenza di un fattore disontogenetico alla base sia del criptorchidismo sia dello sviluppo della neoplasia.

Patogenesi e anatomia patologica

Circa il 95% di essi origina dall'epitelio germinativo dei tubuli seminiferi e costituisce, pertanto, il gruppo dei **tumori a cellule germinali**, importanti sia per la loro preminenza nell'ambito dei tumori testicolari, sia perché si tratta di tumori maligni. I restanti tumori comprendono il gruppo, che forma circa il 5% del totale, detto dei **tumori dello stroma e dei cordoni sessuali**, con riferimento alle cellule stromali specializzate interstiziali, come quelle di Leydig, e alle cellule stromali dei cordoni sessuali delle prime fasi di differenziazione della gonade, come quelle del Sertoli (Tab. 23.1). Molto infrequente è l'evenienza di un linfoma extranodale localizzato al testicolo.

I **tumori a cellule germinali** del testicolo vengono suddivisi in due categorie: i seminomi e i tumori non seminomatosi. I gruppo dei **seminomi** (42% dei tumori a cellule germinali) comprende tre tipi istologici: seminoma tipico (80%), anaplastico (10%) e spermatocitico (4-7%); i **tumori non seminomatosi** (58% dei tumori a cellule germinali) comprendono invece i seguenti istotipi: carcinoma embrionale, tumore del sacco vitellino, coriocarcinoma e teratoma. Sono possibili le associazioni di più tipi istologici.

Tutti i tumori a cellule germinali originano come lesioni preinvasive all'interno dei tubuli seminiferi, da una cellula germinale totipotente. La presenza di cellule neoplastiche indifferenziate esclusivamente intratubulari configura il quadro di neoplasia intratubulare a cellule germinali di tipo non classificato (*intratubular germ cell neoplasia, unclassified type* – IGCNU). Tale quadro istopatologico è definito “di tipo non classificato” per il carattere indifferenziato delle cellule neoplastiche, che non ne consente la classificazione in alcuno degli istotipi che formano il gruppo dei tumori a cellule germinali. Queste cellule sono ampie, di forma rotondeggiante, il citoplasma appare chiaro perché contiene glicogeno, i nuclei hanno cromatina grossolana e irregolarmente distribuita. Esse sono localizzate a ridosso della membrana basale del tubulo seminifero. La loro identificazione è facilitata dalla positività con la colorazione immunoistochimica per la fosfatasi alcalina placentare (PLAP). La positività per la PLAP caratterizza non solo l'IGCNU ma anche i seminomi e il carcinoma embrionale, come pure una piccola percentuale di tumori del sacco vitellino. Inoltre in un'alta percentuale di casi le cellule dell'IGCNU e quelle seminomatose esprimono anche il CD117 (c-Kit), sebbene tale antigene sia raramente mutato in questi tumori.

Un marker di recente identificazione è rappresentato da POU5F1 (chiamato anche OCT 3/4, *octamer binding transcription factor 3/4*). Si tratta di un fattore di trascrizione che viene espresso nelle cellule staminali embrio-

Tabella 23.1 Classificazione dei tumori del testicolo

Tumori a cellule germinali

- IGCNU
- Seminoma
 - tipico
 - anaplastico
 - spermatocitico
- Carcinoma embrionale
- Tumore del sacco vitellino (o del seno endodermico)
- Teratoma
 - maturo
 - immaturo
 - con trasformazione maligna
- Coriocarcinoma
- Tumori misti

Tumori stromali e dei cordoni sessuali

- Tumore a cellule di Leydig
- Tumore a cellule di Sertoli
- Tumore a cellule della granulosa
 - tipo giovanile
 - tipo adulto
- Gonadoblastoma
- Tumori di tipo non classificato

nali e che viene down-regolato durante la differenziazione cellulare. Studi recenti hanno evidenziato come tale marker sia espresso esclusivamente nell'IGCNU, nei seminomi e nel carcinoma embrionale, suggerendo la natura pluripotente di queste cellule neoplastiche ovvero la loro capacità di potersi ulteriormente differenziare.

Con alcune eccezioni, rappresentate dai tumori a cellule germinali dell'infanzia e dal seminoma spermatocitico, la neoplasia intratubulare non classificata è quasi sempre riconoscibile in tubuli seminiferi adiacenti a un tumore a cellule germinali. Essa può essere presente anche in biopsie testicolari praticate per infertilità o in condizioni di rischio, come il testicolo controlaterale a uno con tumore a cellule germinali o in soggetti dopo la pubertà che abbiano o abbiano avuto criptorchidismo. La presenza di tale neoplasia intratubulare è espressione di una probabilità elevata che il testicolo sviluppi un tumore invasivo entro 5 anni. In pochi casi le cellule neoplastiche intratubulari si differenziano all'interno del tubulo, secondo varie linee di tumori a cellule germinali, risultandone tumori a cellule germinali intratubulari, istologicamente classificabili secondo l'istotipo assunto, generalmente identificabili come seminoma o carcinoma embrionale. Tuttavia, di regola la differenziazione ha luogo quando la neoplasia da preinvasiva diventa invasiva e infiltra l'interstizio. L'ipotesi tradizionale è quella di una differenziazione extratubulare o in seminoma o in carcinoma embrionale, secondo due linee distinte. In questo caso il seminoma è considerato come un punto di arrivo, non suscettibile di ulteriori differenziazioni. Tuttavia alcuni studi hanno consentito di formulare l'ipotesi più recente secondo cui la prima tappa di questo percorso differenziativo sia rappresentata dal seminoma e che questo abbia varie possibilità evolutive. Può accrescersi come tale oppure può, a sua volta, differenziarsi in carcinoma embrionale. Le cellule del carcinoma embrionale a loro volta conservano una multipotenzialità che consente loro di differenziarsi verso linee che sono proprie dello sviluppo intraembrionale e, quindi, dare luogo a teratomi, o verso linee extraembrionali e produrre strutture di tipo placentare come il coriocarcinoma o del tipo del sacco vitellino come il tumore detto appunto del sacco vitellino (o del seno endodermico) (Fig. 23.1). A sottolineare l'unità della istogenesi dei tumori a cellule germinali, il quadro di IGCNU e quasi tutti i tumori a cellule germinali condividono un'anomalia cromosomica, rarissima in altri tumori, che consiste nella presenza dell'isocromosoma del braccio corto del cromosoma 12. Sono stati mappati numerosi geni sul braccio corto del cromosoma 12, tuttavia il loro ruolo nella patogenesi dei tumori testicolari non è stato ancora completamente stabilito. Uno di questi è rappresentato dal gene CCND2 che codifica per la ciclina D2. Ricordiamo che la ciclina D2 si lega a CDK4 e CDK6 (*cyclin-dependent kinases*, CDK) e che tali complessi CDK-ciclina D sono essenziali per l'entrata in fase G1 della cellula.

Tumori a cellule germinali possono essere osservati, oltre che nel testicolo e nell'ovaio, anche in sedi extragonadiche come la regione sacrococcigea, il mediastino, il retroperitoneo, l'orbita, il sistema nervoso centrale. Tuttavia, occorre cautela nell'accettare come primitivo un tumore retroperitoneale a cellule germinali. Infatti, talora è possibile osservare la contemporanea presenza di un tumore testicolare occulto oppure di una piccola lesione di tipo cicatriziale a carico di un testicolo. Nel contesto di tale lesione sono presenti piccole aree di necrosi, depositi di pigmento emosiderinico, corpi ematossilinofili e talune cisti interpretabili come strutture pertinenti a teratoma. In tal caso la lesione testicolare viene considerata alla stregua di un tumore a cellule germinali spontaneamente regredito (*burned out*) e il tumore retroperitoneale come una sua metastasi.

Recentemente è stata proposta una nuova classificazione sulla base della combinazione di criteri epidemiologici, istologici, citogenetici e di *imprinting* genomico. Tale classificazione approvata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità suddivide i tumori del testicolo in 3 gruppi: il tipo I comprende i teratomi e il tumore del sacco vitellino dei neonati e dei soggetti in età prepubere; il tipo II comprende i seminomi e i tumori non seminomatosi; il gruppo III è costituito esclusivamente dal seminoma spermatocitico.

Il **seminoma** è il più frequente tumore a cellule germinali del testicolo ed è quello associato con maggiore frequenza a criptorchidismo. Si presenta come un tumore di aspetto lobulato, grigiastro al taglio, che può determinare un notevole aumento di volume del testicolo, pur mantenendo un margine netto rispetto al tessuto normale sebbene non sia capsulato. Al microscopio si caratterizza da un tappeto di ampie cellule uniformi, rotondeggianti o poligonali, riunite in lobuli separati da sottili tralci connettivo-vascolari infiltrati da una variabile quantità di linfociti. Quando è presente un elevato numero di mitosi (maggiore di 3 per campo microscopico a

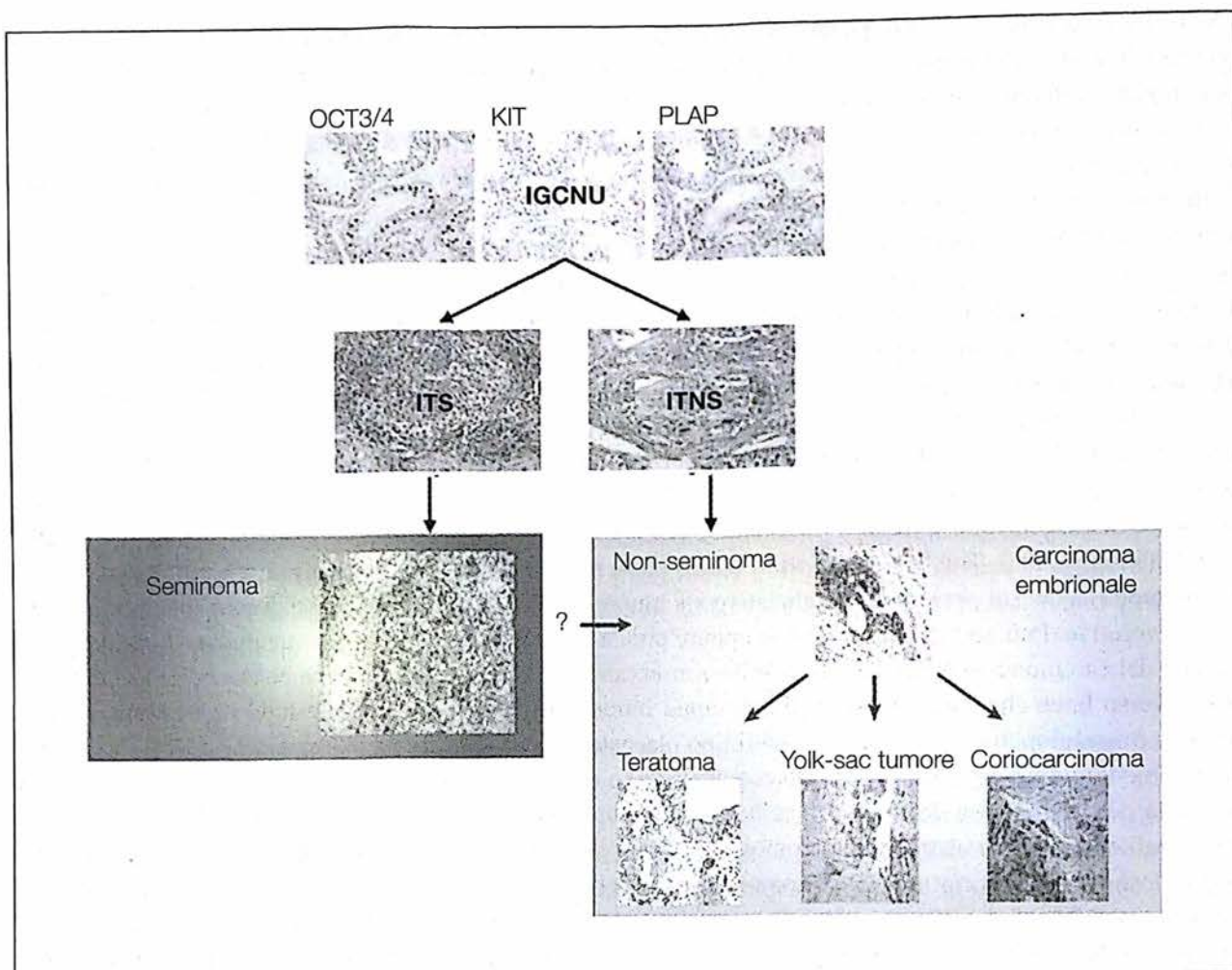


Figura 23.1 Schema dello sviluppo delle neoplasie a cellule germinali del testicolo. IGCNU: Intratubular *germ cell neoplasia, unclassified type*; ITS = intratubular seminoma; ITNS = intratubular non-seminoma. Modificata da: J. Wolter Oosterhuis, *Nat Rev Cancer*. 2005 Mar; 5(3): 210-22.

forte ingrandimento), il seminoma è definito **anaplastico** sebbene tale distinzione sia priva di implicazioni cliniche e prognostiche.

Il **seminoma spermatocitico** invece è un tumore infrequente (4-7% di tutti i seminomi) che insorge in età nettamente più tardiva avendo la massima incidenza intorno alla quinta-sesta decade di vita. Questo tumore non si associa né ad altri tumori a cellule germinali né alla IGCNU. All'esame macroscopico ha colorito bianco-giallastro e la consistenza è più soffice e friabile di quella del seminoma. Alcuni caratteri istologici e ultrastrutturali del seminoma spermatocitico fanno ritenere che questo tumore riproduca cellule con caratteri dell'epitelio germinativo, coincidenti anche con spermatociti di II ordine e con spermatidi (da cui il nome di *spermatocitico*).

Il **carcinoma embrionale** è il tumore a cellule germinali più frequente dopo il seminoma, tuttavia più spesso come componente di tumori misti che in forma pura. Il carcinoma embrionale è costituito di cellule anaplastiche, le quali conservano notevoli potenzialità differenziative verso altri istotipi.

I caratteri macroscopici del carcinoma embrionale sono quelli di un nodulo non incapsulato di colorito bianco grigiastro con numerose aree necrotico-emorragiche. All'esame microscopico il carcinoma embrionale è formato da cellule di tipo epiteliale, di forma e di dimensioni variabili che si dispongono in modo da formare figure solide, acinose, tubulari e papillari. Il carcinoma embrionale è un tumore aggressivo, a rapida crescita e pochissimo radiosensibile.

Il **tumore del sacco vitellino (o del seno endodermico)** è una neoplasia molto rara come singola entità nel

soggetto adulto, mentre costituisce, nella sua forma pura, il 60% circa dei tumori testicolari dell'infanzia. Spesso presente nei tumori misti, questa neoplasia è più frequente nei bambini al di sotto dei 3 anni. Macroscopicamente simile a un tumore a cellule embrionali; dal punto di vista microscopico esso si caratterizza per una varietà di aspetti: i più tipici sono dati da una rete di piccole cavità e microcisti rivestite da cellule appiattite o cubiche. Un reperto caratteristico, che ricorda molto da vicino aspetti di differenziazione dell'endoderma del sacco vitellino, è dato da figure glomeruloidi, dette *corpi di Schiller-Duval* formate da una cavità rivestita da cellule generalmente appiattite o a bulletta, nella quale aggetta un asse stromale rivestito da uno strato di cellule cilindriche. Questa neoplasia produce tipicamente l' α -fetoproteina.

I **teratomi** sono tumori complessi, formati dall'associazione di due o più tessuti di diversa origine embriologica in vario grado di maturazione. Sono di dimensioni variabili, con una superficie di taglio molto eterogenea per la presenza di aree solide e cistiche. La natura della neoplasia è quasi sempre facilmente riconoscibile in base all'aspetto macroscopico, soprattutto quando vi siano cisti evidenti e aree cartilaginee. Microscopicamente si distingue una forma di teratoma maturo e una di teratoma immaturo, a seconda che la differenziazione e la distribuzione dei vari tessuti che compongono il tumore corrispondano a fasi tardive o precoci dello sviluppo embrionale. Le forme mature sono caratterizzate da formazioni ghiandolari (derivanti dall'endoderma), tessuto cartilagineo, osseo o muscolare (derivante dal mesoderma) ed elementi neurali o cutanei (derivanti dall'ectoderma). Nelle forme immature i tessuti hanno una incompleta differenziazione, con presenza di mesenchima indifferenziato, di strutture epiteliali simili al blastema, di muscolo striato con caratteri embrionali, di neuroepitelio. Raramente, nel contesto di un teratoma può svilupparsi un processo neoplastico maligno aggiuntivo, a carico di uno dei suoi componenti tissutali, per cui le componenti mesenchimali possono dare origine a sarcomi mentre quelle epiteliali possono produrre carcinomi. In questi casi si parla di *teratoma con trasformazione maligna*.

Il **coriocarcinoma** si presenta raramente in forma non associata ad altri tipi istologici; si tratta di una neoplasia altamente maligna che metastatizza precocemente per via ematica. La precocità delle metastasi fa sì che spesso il quadro clinico possa presentarsi con sintomi dovuti a localizzazioni viscerali, quando ancora le dimensioni del tumore nel testicolo sono esigue. Macroscopicamente si caratterizza per la presenza di un nodulo di piccole dimensioni e di colorito variegato al taglio, a causa del frequente riscontro di aree emorragiche intratumorali.

Al microscopio si osservano due tipi di cellule: citotrofoblasti e sinciziotrofoblasti. La disposizione di queste cellule è caratteristica e vede le cellule del citotrofoblasto a formare accumuli rivestiti da cellule del sinciziotrofoblasto. Hanno una tendenza a metastatizzare precocemente.

Nell'ambito dei tumori dello stroma e dei cordoni sessuali ricordiamo: il **tumore a cellule di Leydig**, il **tumore a cellule di Sertoli**, i **tumori a cellule della granulosa** e il **gonadoblastoma**.

I tumori del testicolo metastatizzano principalmente per via linfatica, più raramente per via ematogena (soprattutto il coriocarcinoma). Le stazioni linfonodali che vengono interessate in maniera costante sono elencate nella tabella 23.2. Le metastasi che avvengono per via ematogena sono localizzate, in ordine di frequenza, ai polmoni, al fegato, al cervello e alle ossa. La stadiazione TNM è riportata nelle tabelle 23.3 e 23.4.

Sintomatologia

La neoplasia si manifesta come un **aumento di volume dell'emiscroto**; tale reperto è per lo più occasionale, non essendo accompagnato da altri sintomi.

A volte il paziente può accusare una sensazione di peso o di fastidio. Il **dolore** (dovuto a un infarto intratumorale) compare solo nel 10% dei casi. In alcuni casi la sintomatologia di esordio può essere riferita a localizzazioni metastatiche della neoplasia: si può così avere dispnea, tosse, emottisi per metastasi polmonari, dolore addominale (da compressione delle fibre nervose retroperitoneali), dolore osseo, edema alle estremità (per ostruzione della vena cava inferiore da linfonodi metastatici). La **ginecomastia** rappresenta un altro segno che, benché raro, può insorgere in soggetti con tumori a cellule germinali.

Tabella 23.2 Localizzazione e sequenza delle metastasi linfonodali dei tumori del testicolo. Il differente drenaggio linfatico nei due lati spiega la diversa sequela metastatica osservabile*

Testicolo destro	Testicolo sinistro
<i>Stazione linfatica primaria</i> 1. Linfonodi intercavaortici	<i>Stazione linfatica primaria</i> 1. Linfonodi para-aortici
<i>Stazioni linfatiche secondarie</i> 2. Linfonodi precavali 3. Linfonodi intercavaortici 4. Linfonodi paracavali 5. Linfonodi iliaci comuni di destra 6. Linfonodi iliaci esterni di destra	<i>Stazioni linfatiche secondarie</i> 2. Linfonodi preaortici 3. Linfonodi iliaci comuni di sinistra 4. Linfonodi iliaci esterni di sinistra

* Metastasi nei linfonodi controlaterali, in assenza di metastasi nei linfonodi omolaterali, sono state osservate solo in pazienti con tumori del testicolo destro.

Diagnosi

Alla palpazione la massa è di consistenza aumentata rispetto al parenchima circostante e riferita all'interno del didimo, distinguibile dall'epididimo. La non transilluminazione dell'emiscroto fa porre il sospetto di una massa tumorale rispetto a lesioni cistiche o a un idrocele. Alcune volte proprio la presenza di un idrocele può celare la neoplasia perché rende la palpazione del testicolo difficoltosa: in questi casi l'ecografia può essere di grande ausilio.

Tabella 23.3 Classificazione dei tumori del testicolo secondo il sistema TNM

Categoria	Definizione
<i>Tumore primitivo (T)</i>	
pTis	IGCNU (tumore <i>in situ</i>)
pT1	Tumore limitato a testicolo ed epididimo, senza invasione vascolare/linfatica (il tumore può invadere la tunica albuginea ma non la tunica vaginale)
pT2	Tumore limitato a testicolo ed epididimo, con invasione vascolare/linfatica oppure tumore con coinvolgimento della tunica vaginale
pT3	Tumore che invade il funicolo spermatico con o senza invasione vascolare/linfatica
pT4	Tumore che invade lo scroto con o senza invasione vascolare/linfatica
<i>Linfonodi regionali (N)</i>	
pN0	Non evidenza di tumore nei linfonodi regionali
pN1	Metastasi in 1-5 linfonodi di diametro massimo ≤ 2 cm
pN2	Metastasi in 1-5 linfonodi di diametro massimo > 2 cm e ≤ 5 cm
pN3	Massa linfonodale di dimensione > 5 cm
<i>Metastasi a distanza (M)</i>	
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1a	Metastasi in linfonodi non regionali o metastasi polmonari
M1b	Metastasi in altre sedi viscerali
<i>Marker tumorali sierici (S)</i>	
SX	Dosaggi non disponibili o non eseguiti
S0	Livelli dei marker nella norma
S1	LDH $< 1.5 \times N$ e HCG (mIU/ml) < 5000 e AFP (ng/ml) < 1000
S2	LDH $1.5-10 \times N$ o HCG (mIU/ml) 5000-50000 o AFP (ng/ml) 1000 – 10000
S3	LDH $10 \times N$ o HCG (mIU/ml) > 50000 o AFP (ng/ml) > 10000
	N: Indica il limite superiore del valore normale per LDH

Tabella 23.4 Classificazione in stadi UICC

Stadio	Categorie			
Stadio 0	pTis	N0	M0	S0-X
Stadio I	pT1-4	N0	M0	SX
Stadio IA	pT1	N0	M0	S0
Stadio 1B	pT2, T3 o T4	N0	M0	S0
Stadio IS	qualsiasi pT/TX	N0	M0	S1-3
Stadio II	qualsiasi pT/TX	N1-3	M0	SX
Stadio IIA	qualsiasi pT/TX	N1	M0	S0-S1
Stadio IIB	qualsiasi pT/TX	N2	M0	S0-S1
Stadio IIC	qualsiasi pT/TX	N3	M0	S0-S1
Stadio III	qualsiasi pT/TX	qualsiasi N	M1	SX
Stadio IIIA	qualsiasi pT/TX	qualsiasi N	M1a	S0-S1
Stadio IIIB	qualsiasi pT/TX	qualsiasi N	M0-M1	S2
Stadio IIIC	qualsiasi pT/TX	qualsiasi N	M0-M1a	S3
	qualsiasi pT/TX	qualsiasi N	M1b	qualsiasi S

Vi sono alcuni **marker sierici**, dotati di buona sensibilità, estremamente utili non solo nella diagnosi dei tumori testicolari ma anche nel follow-up e nel monitoraggio della risposta alla terapia. I due marker più importanti sono la β -hCG e l' α -fetoproteina.

La **subunità β della gonadotropina corionica** (β -hCG) è una glicoproteina prodotta dalle cellule del sinciziotrofoblasto. È elevata nel coriocarcinoma, nel carcinoma embrionale, nei teratomi e, sporadicamente, nei seminomi. L'emivita plasmatica della β -hCG è di 24-36 ore.

L' **α -fetoproteina** (α -FP) invece, viene prodotta dalle cellule del seno endodermico e può essere elevata nei tumori del sacco vitellino, nel carcinoma embrionale e nel teratocarcinoma. Non è mai stata riscontrata elevata nei seminomi e nei coriocarcinomi che non fossero associati ad altri tipi istologici di neoplasia. Può essere elevata anche in altre neoplasie come l'epatocarcinoma, i tumori polmonari e pancreatici, come pure in alcune epatopatie benigne. L'emivita plasmatica dell' α -FP è di 4-6 giorni.

Un altro marker piuttosto aspecifico è rappresentato dalla **lattico-deidrogenasi** (LDH), enzima presente in molti tessuti dell'organismo e di cui si conoscono 5 isoenzimi differenti. Tra questi, l'isoenzima 1 è aumentato nei tumori non seminomatosi del testicolo e la sua concentrazione sembra correlata con la massa tumorale. Concentrazioni elevate di LDH possono essere riscontrate anche nei seminomi. In effetti i livelli di LDH correlano soprattutto con il volume e la proliferazione cellulare e rappresentano un indice prognostico oltre che avere una certa utilità in fase diagnostica e durante il follow-up (Tab. 23.5).

L'**ecografia scrotale** permette di localizzare con accuratezza la sede della massa e di differenziare le lesioni cistiche, di aspetto regolare e anecogene, dalle lesioni neoplastiche, che assumono l'aspetto di aree irregolarmente ipoecogene a margini irregolari (Fig. 23.2).

Tabella 23.5 Distribuzione dell'aumento dei marker neoplastici in rapporto al tipo istologico

	β -hCG (%)	α -FP (%)
Seminoma	7	0
Teratoma	25	38
Teratocarcinoma	57	64
Carcinoma embrionale	60	70
Coriocarcinoma	100	0

Da: E.A. Tanagho e J.W. McAninch, *Smith's General Urology*, 17th Edition, 2007, Mc Graw-Hill.

Figura 23.2 Immagine ecografica di un testicolo nel cui contesto sono visibili alcune aree ipoecogene da riferirsi a un tumore multicentrico di tipo non seminomatoso.



È importante ricordare che in caso di difficoltà interpretative, e comunque in presenza di un sospetto di neoplasia testicolare, si deve procedere all'*esplorazione chirurgica del testicolo*. Questa deve essere sempre effettuata con un'incisione inguinale che impedisce una comunicazione tra i linfatici del testicolo e i linfatici dello scroto che drenano nei linfonodi inguinali superficiali. Infatti in caso di violazione dello scroto il trattamento del paziente con tumore testicolare cambia per il rischio di metastasi ai linfonodi inguinali.

Stadiazione

Nell'inquadramento del paziente affetto da carcinoma testicolare la stadiazione rappresenta un momento fondamentale per indirizzare verso il trattamento più adeguato. Tuttavia, ancora oggi è difficile ottenere una stadiazione accurata, nonostante i notevoli progressi nella diagnostica per immagini. La stadiazione oggi viene eseguita con la **TC**, che è risultata nel corso degli anni superiore all'urografia endovenosa e alla linfografia. Purtroppo, la TC non visualizza le micrometastasi ma può anche non mettere in evidenza linfonodi di 1-1,5 cm di diametro, specie in pazienti magri in cui non si riescono a ben definire le strutture retroperitoneali. L'accuratezza globale della TC è intorno al 70-80% con una sensibilità del 50-70%. La **RM** non sembra offrire ulteriori vantaggi sulla TC.

Per rendere la stadiazione clinica più accurata si stanno analizzando fattori di rischio anatomo-patologici che possono essere predittivi di metastasi linfonodali. Tra questi ricordiamo la presenza di invasione linfatica o vascolare, definita come la presenza di cellule tumorali all'interno di vasi istologicamente documentata, la presenza del carcinoma embrionario, la presenza di elementi tumorali indifferenziati, l'assenza di elementi del sacco vitellino e lo stadio del tumore primitivo superiore a T2.

Terapia

L'*esplorazione chirurgica*, per via inguinale, di tutte le masse testicolari sospette, con l'esame istologico intraoperatorio e, in caso di neoplasia, l'*orchifunicolectomia radicale* è il primo passo terapeutico. L'orchiectomia per via trans-scrotale è controindicata, perché lascia intatto il tratto inguinale del funicolo spermatico (dall'anello inguinale esterno all'interno) e predispone il paziente allo sviluppo di metastasi ai linfonodi inguinali e pelvici (a causa della violazione di un distretto cutaneo drenato dalle suddette stazioni linfonodali). Il trattamento successivo alla chirurgia testicolare dipende dall'*istotipo* e dallo *stadio* di malattia. La classificazione che suddivide i tumori germinali del testicolo in seminomi e non-seminomi è espressione della diversa strategia di trattamento di questi due gruppi di neoplasie in quanto i seminomi sono più sensibili alla radioterapia. È importante sottolineare che i tumori che sembrano avere l'aspetto istologico di un seminoma ma che sono associati a elevati livelli sierici di AFP devono essere trattati come non-seminomi.

SEMINOMA: STADIO I

Attualmente il trattamento standard del seminoma puro in stadio I è rappresentato dalla orchifuniclectomia radicale per via inguinale seguita dalla **radioterapia** adiuvante sui linfonodi retroperitoneali.

Per la loro elevata radiosensibilità, si può procedere a una radioterapia preventiva che consiste nella somministrazione di una dose target di 20 Gy sui linfonodi retroperitoneali. Tale dose in associazione a una ridotta irradiazione dei campi di trattamento si associa a una bassa tossicità ematologica, gastrointestinale e gonadica.

Negli ultimi anni sono stati condotti studi clinici non randomizzati nei quali è stata adottata la strategia della vigile attesa (*watchful waiting*) per i pazienti con seminoma in stadio I. Dal 15 al 20% di questi pazienti sviluppa una ripresa di malattia, prevalentemente in regione retroperitoneale. I pazienti che recidivano, possono essere trattati con una radioterapia di salvataggio e, in caso di fallimento di quest'ultima, con chemioterapia.

SEMINOMA: STADIO II

Lo stadio II può essere schematicamente suddiviso in malattia *non-bulky* (stadio IIA e IIB) e malattia *bulky* (stadio IIC) in base alle dimensioni della adenopatia retroperitoneale ovvero se inferiore o maggiore di 5 cm alla TC. In caso di malattia non bulky è raccomandata la radioterapia sui linfonodi para-aortici e iliaci omolaterali ("*hockey-stick*" *fields*) con una dose target di 30-35 Gy. Nello stadio IIC, a causa dell'elevato tasso di recidiva (superiore al 35%) il trattamento è rappresentato dalla **chemioterapia**. Le combinazioni chemioterapiche comprendono: BEP (bleomicina, etoposide, cisplatino), e EP (etoposide, cisplatino). Tre cicli di BEP o 4 cicli di EP sono in grado di guarire il 90% di questi pazienti.

SEMINOMA: STADIO III

In pazienti con questo stadio di malattia, il trattamento successivo alla chirurgia del testicolo è rappresentato dalla chemioterapia secondo gli schemi raccomandati nello stadio IIC.

Dopo il completamento della chemioterapia sono frequentemente presenti **masse residue** di evidenza radiologica; esistono tutt'oggi delle controversie sulle strategie da adottare nei confronti di queste lesioni. Il trattamento delle masse residue, infatti, include: l'osservazione o la chirurgia. Secondo le linee guida dell'Associazione Europea di Urologia (EAU), le lesioni residue postchemioterapia per seminoma, indipendentemente dalle dimensioni, non dovrebbero essere reseccate e ciò per due motivi fondamentali: la recidiva di un seminoma è un evento raro e le masse residue sono rappresentate nella maggior parte dei casi da aree di necrosi e/o fibrosi; in secondo luogo la linfadenectomia retroperitoneale risulta tecnicamente più difficoltosa nei pazienti dopo chemioterapia e di conseguenza, potrebbe essere problematico in questo gruppo di pazienti la conservazione dell'eiaculazione. Pertanto viene consigliato un atteggiamento di vigile attesa con stretto monitoraggio di questi pazienti mediante valutazione dei marker tumorali e metodiche di imaging. Nei casi di ripresa di malattia dovrebbe essere iniziata una chemioterapia di salvataggio, mentre la chirurgia o la radioterapia andrebbero riservate in caso di fallimento della terapia antitumorale.

TUMORI NON SEMINOMATOSI: STADIO I

Nonostante la disponibilità di tecniche di diagnostica per immagini sofisticate, il 30% circa dei pazienti con un tumore non seminomatoso allo stadio clinico I è sottostadiato e presenta metastasi retroperitoneali subcliniche.

La presenza di invasione vascolare e linfatica del tumore primitivo è il miglior fattore predittivo indipendente per la ripresa di malattia.

Le opzioni di trattamento nei pazienti con un tumore non seminomatoso allo stadio I e con HCG e AFP normali o in diminuzione dopo orchietomia radicale sono rappresentate da:

- sorveglianza;
- chemioterapia adiuvante;
- linfadenectomia retroperitoneale *nerve-sparing*.

Ricordiamo che i tumori non-seminomatosi sono radioresistenti e pertanto la radioterapia non ha alcun ruolo nel loro iniziale trattamento.

Ciascuna di queste tipologie di trattamento va scelta in base alla stratificazione in gruppi prognostici caratterizzati da determinati fattori di rischio, come pure in base a specifici aspetti istologici, alla morbidità del trattamento, alle aspettative e alle scelte del singolo paziente.

Se si adotta un programma di sorveglianza è di estrema importanza attuare uno stretto e prolungato follow-up. Analisi retrospettive hanno dimostrato che l'invasione linfatica e/o vascolare, la presenza di carcinoma embrionale e l'assenza di tumore del sacco vitellino sono variabili associate con un alto rischio di ripresa in un programma di sorveglianza.

La chemioterapia adiuvante con 2 cicli di BEP (bleomicina, etoposide, cisplatino) è stata indicata come un'alternativa per i pazienti con tumori non seminomatosi allo stadio I e considerati a elevato rischio di recidiva.

Per quanto riguarda il ruolo della linfadenectomia è opportuno fare alcune considerazioni: in passato, la maggior parte dei pazienti trattati con dissezione linfonodale retroperitoneale bilaterale, presentava eiaculazione retrograda o mancata eiaculazione e conseguente sterilità a causa del sacrificio delle fibre nervose simpatiche postgangliari.

Successivamente fu osservato che le stazioni linfonodali primarie (linfocentri) dei tumori di sinistra erano i linfonodi paraaortici subito al di sotto della vena renale sinistra, mentre per i tumori di destra erano i linfonodi interaortocavi subito al di sotto della vena renale sinistra. Da queste considerazioni anatomiche si sviluppò una linfadenectomia modificata che preservava le fibre simpatiche di un lato permettendo l'eiaculazione in oltre il 60-80% dei pazienti. Successivamente si appurò che le fibre efferenti simpatiche presentano un decorso abbastanza costante e che potevano essere separate dal tessuto linfatico senza incidere sulla radicalità della dissezione. Queste considerazioni anatomiche diedero l'avvio alla *linfadenectomia retroperitoneale nerve-sparing* che ha permesso la preservazione dell'eiaculazione nella quasi totalità dei pazienti.

TUMORI NON SEMINOMATOSI: STADIO II

Le opzioni di trattamento sono diverse negli stadi clinici IIA-IIB e IIC. Per quanto riguarda i tumori non seminomatosi allo stadio clinico IIA-IIB, la scelta del trattamento si basa sui livelli dei markers sierici: i pazienti con elevati markers dovrebbero essere trattati con 3 cicli di BEP o 4 cicli di EP; invece i pazienti con markers normali dovrebbero essere trattati con dissezione linfonodale retroperitoneale associata o meno a chemioterapia adiuvante in base all'entità patologica del coinvolgimento linfonodale retroperitoneale.

Nei casi allo stadio IIC è raccomandata la chemioterapia con BEP o EP con resezione di eventuali masse residue. Le masse residue potrebbero contenere solo fibrosi e necrosi (45-50% delle masse residue resecate), teratoma (35%) o cellule germinali tumorali vitali (15-20%). La resezione è necessaria per formulare la diagnosi di risposta completa patologica, per prevenire la riespansione del teratoma, per prevenire la crescita di elementi cellulari non germinali presenti e per stabilire la presenza di cellule neoplastiche in attività proliferativa. La presenza di cellule maligne vitali persistenti nelle masse resecate potrebbe fornire l'indicazione a una ulteriore chemioterapia.

TUMORI NON SEMINOMATOSI: STADIO III

In questi casi il trattamento standard è rappresentato dalla chemioterapia con lo schema BEP seguita da resezione della massa residua.

Prognosi

La prognosi per i pazienti affetti da neoplasia del testicolo è radicalmente cambiata negli ultimi 10-15 anni. Ancora nel 1976 la sopravvivenza dopo 5 anni era limitata al 50% dei casi. Attualmente il seminoma (inclusendo tutti gli stadi) ha una percentuale di guarigione maggiore del 90%. Per i pazienti con malattia allo stadio iniziale la percentuale di guarigione raggiunge il 100%. Per i pazienti affetti da tumori non seminomatosi, il tasso di guarigione è maggiore del 95% negli stadi I e II; è di circa il 70% negli stadi III e IV trattati con chemioterapia standard ed eventuale resezione della malattia residua.

TUMORI DEL TESTICOLO

Epidemiologia

2^a-4^a decade di vita.

Rari nelle popolazioni afroamericane.

Eziologia

Origine da cellula totipotente che può raggiungere gradi diversi di differenziamento. Fattori favorenti: criptorchidismo, atrofia testicolare, trauma.

Anatomia patologica

Si distinguono i tumori della linea germinale dai tumori di origine stromale. Tra i primi si considerano i seminomi e i tumori non seminomatosi (carcinoma embrionale, tumore del sacco vitellino, teratoma, coriocarcinoma).

Sintomatologia

Aumento di volume e consistenza del testicolo, sensazione di peso, raramente dolore spontaneo. I sintomi da localizzazione metastatica possono rappresentare la sintomatologia d'esordio della malattia.

Diagnosi

Presenza di marker tumorali (LDH, α -FP, β -hCG) in diversa misura a seconda del tipo istologico del tumore.

Metodiche di imaging: ecografia testicolare, TC, RM, linfografia.

Prognosi

Stadi 0, I, II = 100% di sopravvivenza a 5 anni.

Stadio III = 80% di sopravvivenza a 5 anni.

Stadio IV = 60-70% di sopravvivenza a 5 anni.

Terapia

Orchifunicolectomia radicale.

Per le metastasi retroperitoneali: radioterapia per i seminomi, chemioterapia e/o linfadenectomia per i tumori non seminomatosi.

Malattia in stadio III-IV: chemioterapia.

CARCINOMA DEL PENE

Epidemiologia

Si tratta di una neoplasia rara, la cui incidenza in Europa e nell'America settentrionale è di circa 0,5-1 caso/100000 abitanti. In alcuni paesi dell'Africa dell'Asia e dell'America Latina, tuttavia, può raggiungere un'incidenza notevolmente più alta (fino a 19 casi/100000 uomini). È una neoplasia che colpisce soprattutto i soggetti con età superiore ai 60 anni. Mentre nei paesi occidentali l'incidenza è rimasta stabile, nei paesi in via di sviluppo sembra essersi registrata nel corso degli anni una diminuzione di frequenza, probabilmente legata al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie di queste popolazioni.

Eziologia

Numerosi fattori sembrano essere implicati nell'insorgenza di questo tumore: l'età avanzata, i fattori razziali, la presenza del prepuzio, la presenza di fimosi, le malattie veneree, i traumi, l'esposizione al tabacco e alle radiazioni ultraviolette e la scarsa igiene locale. Nelle popolazioni in cui è in uso per motivi culturali o religiosi la circoncisione, come tra gli ebrei, i casi di carcinoma penieno sono estremamente rari. Inoltre, la precocità con cui questa pratica viene adottata risulta inversamente proporzionale al rischio di sviluppare un tumore. Il ruolo dell'**igiene locale** è stato invece comprovato da studi epidemiologici condotti su popolazioni dell'Uganda che presentavano un'incidenza differente se utilizzavano o meno la pratica della circoncisione.

L'associazione inoltre con fimosi e balanopostite fa propendere per l'azione di un carcinogeno in uno spazio chiuso in cui l'irritazione o l'infiammazione cronica svolgono un ruolo di cofattore. Il *Mycobacterium smegmatis* può agire da carcinogeno primario o convertire gli steroli dello smegma in steroli carcinogeni. Anche soggetti immunodepressi o trattati con luce UV (per psoriasi) hanno un'incidenza maggiore.

È probabile che un'infiammazione peniena cronica (causata dallo smegma presente nel solco balanoprepuziale e favorita dal *Mycobacterium smegmatis* capace di trasformare gli steroli dello smegma in steroli cancerogeni) faciliti lo sviluppo di cellule maligne dalla cute del pene.

Vengono descritte alcune lesioni dermatologiche considerate come **lesioni precancerose** perché epidemiologicamente correlate con l'insorgenza di questa neoplasia. Fra queste ricordiamo la leucoplachia, la balanite *xerotica obliterans* (l'equivalente, per il pene, del lichen scleroatrofico) e il tumore di Busche-Lowenstein (o condiloma gigante acuminato).

La **leucoplachia** è una lesione che si osserva soprattutto in soggetti diabetici e si caratterizza per la presenza un'area biancastra che interessa il meato. Dal punto di vista istologico è caratterizzata da iper- e paracheratosi e acantosi. Si tratta di una lesione che può coesistere con il tumore o da cui il tumore può originarsi. In caso di ulcerazione va sospettata la malignità.

La **balanite xerotica obliterans** si manifesta come una macchia bianco-pallida che interessa glande e il prepuzio. L'istologia evidenzia atrofia dell'epidermide e anomalie della deposizione del collagene.

I **condilomi acuminati giganti** sono lesioni a cavolfiore che interessano il glande e il prepuzio. La loro eziologia è verosimilmente virale (papillomavirus). L'istologia rileva una struttura simile a quella del condiloma acuminato ma lo strato corneo è più spesso ed è presente paracheratosi e marcata acantosi. L'architettura cellulare è ordinata e vi è un normale grado di maturazione con rare mitosi.

Diversamente dalle lesioni precancerose, si riconoscono due forme di **carcinoma in situ**: l'eritroplasia di Queyrat e la malattia di Bowen.

L'**eritroplasia di Queyrat** coinvolge frequentemente la faccia dorsale del glande, ma può comparire anche in altre aree del prepuzio. Si presenta come una placca rossa e vellutata, talvolta rilevata o ulcerata. Microscopicamente, l'epitelio ispessito è composto da cellule atipiche, spesso vacuolate che hanno perso sia la polarità sia la normale differenziazione. Il carcinoma invasivo si sviluppa in circa il 10-30% dei casi.

La **malattia di Bowen** è un carcinoma intraepiteliale che si accompagna spesso ad altre neoplasie cutanee e viscerali. È quasi sempre associata al tipo 16 del virus del papilloma umano (HPV). Può anche interessare la cute dell'asta e dello scroto. Clinicamente si manifesta in soggetti adulti e anziani con una lesione lenticolare rosa o rosso bruno, di forma rotondeggiante, a limiti netti, appena rilevata sul piano cutaneo, ricoperta da qualche squama aderente o da piccole squamocroste, di dimensioni variabili. L'istologia evidenzia disordine strutturale, atipie citologiche, discheratosi e figure mitotiche nei piani alti dello strato malpighiano.

Il trattamento di queste lesioni include in primo luogo biopsie multiple profonde per escludere la presenza di un carcinoma squamoso. L'eritroplasia può essere trattata con crema a base di 5-fluorouracile da applicare due volte al giorno per 3-4 settimane. Questa terapia determina una dermatite severa che scompare nel giro di 9 settimane. Anche la malattia di Bowen può essere trattata alla stessa stregua, ma se sono interessati i follicoli piliferi è opportuno eseguire un'escissione locale.

Anatomia patologica

Si tratta per il 90% dei casi di un **carcinoma a cellule squamose**, la cui sede iniziale è a livello del glande o del prepuzio. Più rari sono il **carcinoma basocellulare**, tumore a malignità locale, e il **sarcoma di Kaposi**, frequente soprattutto nei pazienti affetti da AIDS.

Modalità di crescita

In un primo momento la crescita tumorale avviene localmente. Si associa nel 50% dei casi a fimosi che può celare il tumore. Successivamente compaiono l'ulcerazione della lesione e l'insorgenza di un'infezione

Tabella 23.6 Classificazione dei tumori del pene secondo il sistema TNM 2002

• Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
• Ta	Carcinoma verrucoso non invasivo
• T1	Tumore che invade il tessuto connettivo sottoepitelliale
• T2	Tumore che invade il corpo spongioso o il corpo cavernoso
• T3	Tumore che invade l'uretra o la prostata
• T4	Tumore che invade altre strutture adiacenti
• N1	Metastasi in un unico linfonodo inguinale
• N2	Metastasi multiple o bilaterali in linfonodi inguinali superficiali
• N3	Metastasi multiple o singole in linfonodi inguinali profondi o pelvici

secondaria. Se non rimosso, il tumore invade i corpi cavernosi e il corpo spongioso dell'uretra, fino a distruggere tutto il pene. Con l'invasione dei tessuti cavernosi aumenta la tendenza alla disseminazione metastatica, che avviene quasi esclusivamente per via linfatica. Le prime stazioni linfatiche interessate sono quelle inguinali superficiali (che ricevono linfa da tutta la cute del pene e del prepuzio) e inguinali profonde (che ricevono linfa dal glande e dai corpi cavernosi). Le stazioni secondarie sono quelle dei linfonodi pelvici (iliaci, ipogastrici e otturatorii). Tuttavia, in alcuni casi i tumori del glande e del corpo spongioso dell'uretra possono metastatizzare direttamente ai linfonodi pelvici. Le metastasi a distanza, soprattutto a carico del fegato e del polmone, si riscontrano solo nel 10% dei casi.

Per la stadiazione si utilizza la *classificazione di Jackson* (1966) o il sistema *TNM*. Il primo divide il carcinoma in stadio I (carcinoma al glande o al prepuzio), stadio II (carcinoma che invade l'asta o i corpi cavernosi o il corpo spongioso), stadio III (tumore confinato al pene con metastasi linfonodali operabili) e stadio IV (tumore esteso alle strutture adiacenti con linfonodi non operabili). Il sistema *TNM* è riportato nella tabella 23.6.

La presenza di metastasi linfonodali è il fattore prognostico più importante in questo tipo di neoplasia.

Sintomatologia

La presenza di una *lesione nodulare, di consistenza dura, spesso ulcerata, con localizzazione prevalentemente al glande* è il sintomo più frequente. È significativo come per un organo che viene visto e toccato quotidianamente la diagnosi di tumore venga effettuata con notevole ritardo (un anno per oltre il 50% dei pazienti, 5 anni per il 15%). Circa il 50% dei pazienti si presenta con adenopatia inguinale. Non sempre un'adenopatia è segno d'infiltrazione neoplastica; spesso, infatti, si tratta di un'adenopatia da fenomeni infettivi secondari presenti nella sede del tumore. È possibile osservare, in alcuni casi, *disturbi della minzione* come la stranguria e sintomi di carattere ostruttivo dovuti all'infiltrazione neoplastica dell'uretra.

Diagnosi

Non esiste un aspetto patognomonico del carcinoma del pene, per cui è necessario, in caso di sospetto, procedere a una biopsia. La *diagnosi differenziale* si pone con l'*ulcera sifilitica*, che si differenzia dal carcinoma mediante l'identificazione del treponema nella lesione, con il *cancroide* (ulcera molle), identificabile per mezzo del test di ricerca del complemento e per la presenza nella lesione dell'*Haemophilus ducreyi*, e con i *condilomi acuminati*, che si distinguono per la consistenza soffice delle lesioni.

Anemia, leucocitosi e ipoalbuminemia possono essere presenti in pazienti con estesa suppurazione della lesione tumorale o dei linfonodi metastatici. Gli indici di funzionalità renale possono risultare alterati in seguito a fenomeni di tipo ostruttivo a carico dell'uretra da parte della massa neoplastica.

La *linfografia* permette di visualizzare le metastasi linfonodali, anche se la metodica non è scevra da falsi negativi o positivi. Una mancata visualizzazione dei linfonodi iliaci può essere dovuta

all'ostruzione di origine neoplastica o infiammatoria dei vasi linfatici superficiali e profondi comportando una diagnosi falsamente negativa, mentre i falsi positivi si possono verificare in presenza di un processo flogistico a carico dei linfonodi indistinguibile da una localizzazione metastatica. Anche la **TC** e la **RM** hanno un ruolo importante per la stadiazione locale e a distanza della neoplasia (vedi Tab. 23.6).

Terapia

La resezione chirurgica costituisce l'opzione terapeutica elettiva, con un'attenzione diretta tanto al tumore primitivo, quanto ai linfonodi regionali. L'approccio chirurgico nella sede primitiva del tumore comporta l'asportazione della lesione con margini adeguati, al fine di ridurre al minimo il rischio di recidiva, cercando, se possibile, di preservare la funzione urinaria e sessuale. Le lesioni confinate al prepuzio possono essere trattate con la **circoncisione**. In questi pazienti altamente selezionati è necessario un follow-up ravvicinato e prolungato per l'alto rischio di recidive locali. Le lesioni al glande possono essere trattate con l'amputazione parziale di pene. Attualmente, con l'introduzione di tecniche di **microchirurgia (Mohs)**, in caso di lesioni di piccole dimensioni e superficialmente invasive, è possibile eseguire un'escissione microscopicamente controllata in tempi successivi di strati di neoplasia fino al raggiungimento di un piano libero da malattia. La chirurgia sotto controllo microscopico costituisce pertanto un ragionevole compromesso tra il controllo locale e la preservazione d'organo in pazienti selezionati. La **radioterapia** somministrata attraverso fasci esterni o tramite brachiterapia rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica negli stadi precoci.

Le lesioni più grandi (stadio T2-T4) sono trattate con la **penectomia parziale** se, mantenendo 2 cm di margini chirurgici, rimane un moncone penieno che permette di dirigere il mitto, altrimenti si procede alla **penectomia totale** e all'uretrostomia perineale.

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma del pene è direttamente correlata alla presenza di metastasi linfonodali e alla loro estensione. Diversi studi hanno riportato una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni nel 95-100% dei pazienti studiati chirurgicamente con linfonodi negativi. La percentuale diminuisce sino all'80% in presenza di un solo linfonodo inguinale, arriva fino al 50% nel caso siano coinvolti più linfonodi inguinali, ed è prossima allo 0% in caso di estensione perilinfonodale o di metastasi ai linfonodi pelvici. Circa la metà dei pazienti con carcinoma squamoso presenta linfonodi inguinali palpabili alla diagnosi, ma in un 50% di questi pazienti, i linfonodi palpabili sono indice di modificazioni di natura infiammatoria associate a lesioni ulcerate o infette del pene, che possono essere risolte con terapia antibiotica in 4-6 settimane. Solo nel 50% dei pazienti con linfonodi inguinali palpabili si riscontra un'effettiva malattia metastatica; al contrario, il 20% dei pazienti con adenopatia clinicamente non palpabile risulta avere metastasi occulte.

Pertanto, un'accurata stadiazione dei linfonodi regionali appare cruciale, considerato che la linfadenectomia può essere curativa in circa il 50% dei pazienti con metastasi linfonodali istologicamente accertate.

La controversia principale concerne il ruolo della dissezione linfonodale in assenza di linfonodi inguinali clinicamente positivi.

Le complicanze più comuni della **linfadenectomia inguinale** sono l'infezione della ferita, la necrosi dei flap cutanei, il linfedema e le tromboflebiti agli arti inferiori: si tratta pertanto di una chirurgia che può dar luogo a una morbidità considerevole. La selezione dei pazienti con linfonodi inguinali non palpabili eligibili per una linfadenectomia inguinale profilattica deve tener conto dello stadio patologico della malattia, del grado del tumore primitivo e della presenza o assenza di invasione vascolare. Mentre nei pazienti che presentano ancora una linfadenopatia inguinale dopo un ciclo di 4-6 settimane di terapia antibiotica e l'asportazione della lesione primitiva, la dissezione linfonodale inguinale bilaterale rappresenta un'opzione standard.

Nei tumori in stadio avanzato (N3, non resecabili o in caso di malattia metastatica), la chirurgia palliativa può essere presa in considerazione per il controllo locale delle lesioni del pene. Anche la radioterapia può essere impiegata a scopo palliativo sulla lesione primitiva, sui linfonodi regionali e sulle metastasi ossee. Il ruolo della chemioterapia non è stato ampiamente indagato. Gli agenti chemioterapici impiegati singolarmente sono methotrexate, bleomicina, cisplatino e vincristina. Con l'impiego di questi agenti singoli si ottiene una risposta al trattamento in circa un terzo dei pazienti trattati, ma nella maggior parte dei casi si tratta di risposte parziali e di breve durata.

Prognosi

Il tumore in stadio Ta, T1, T2 ha una prognosi buona, con una sopravvivenza del 60-90% dopo 5 anni dalla diagnosi. La percentuale diminuisce fino al 50% nel caso siano coinvolti i linfonodi inguinali, ed è prossima allo 0% in caso di metastasi viscerali o di metastasi ai linfonodi pelvici.

CARCINOMA DEL PENE

Epidemiologia

Rare.

Soggetti di età superiore a 60 anni.

Eziologia

Fimosi, smegma, infezioni croniche (balanopostiti), malattie a trasmissione sessuale.

Anatomia patologica

>90% carcinoma spinocellulare.

8-10% carcinoma basocellulare.

Metastasi: linfonodi inguinali superficiali e profondi, linfonodi iliaci, polmoni, fegato, ossa.

Sintomatologia

Lesione ulcerosa o nodulare localizzata sul glande, dolore locale che può avere origine dalle sovrainfezioni delle metastasi linfonodali, sintomi da ostruzione urinaria con disuria, sintomi generali di neoplasia nelle forme avanzate, sintomi dovuti alle localizzazioni metastatiche.

Diagnosi

Laboratorio: ipercalcemia (rara).

Strumentale: linfografia, TC/RM.

Prognosi

Ta-1-2 = sopravvivenza del 60-90% dopo 5 anni dalla diagnosi.

T3 = sopravvivenza del 50% dopo 5 anni dalla diagnosi.

T4 = sopravvivenza del 20% dopo 5 anni dalla diagnosi.

LN iliaci = sopravvivenza <20% dopo 5 anni dalla diagnosi.

M1 = sopravvivenza dello 0% dopo 5 anni dalla diagnosi.

Terapia

Ta: irradiazione locale con acceleratore lineare.

Tis: terapia antiblastica locale, laser-coagulazione.

T2-3: penectomia parziale o totale.

N+: linfadenectomia ileo-inguinale.

The first part of the paper discusses the importance of understanding the underlying mechanisms of the observed phenomena. This is followed by a detailed description of the experimental setup and the data collection process. The results of the experiments are then presented, showing a clear trend that supports the hypothesis. Finally, the paper concludes with a summary of the findings and suggestions for future research.

References

1. Smith, J. D., & Jones, A. B. (2010). The effects of temperature on the rate of chemical reactions. *Journal of Chemical Education*, 87(1), 12-18.
2. Brown, L. M., & Green, P. Q. (2011). Kinetic studies of the reaction between hydrogen peroxide and iodine. *Chemical Education Research and Practice*, 12(2), 101-108.
3. White, R. S., & Black, T. U. (2012). The influence of catalyst concentration on the rate of reaction. *Journal of Physical Chemistry*, 116(15), 4567-4573.
4. Gray, C. W., & Hill, H. A. (2013). The effect of surface area on the rate of reaction. *Journal of Chemical Education*, 90(3), 456-462.
5. Taylor, R. L., & Evans, G. M. (2014). The kinetics of the reaction between sodium thiosulfate and hydrochloric acid. *Journal of Chemical Education*, 91(4), 678-684.
6. Davis, E. J., & Wilson, K. L. (2015). The effect of pH on the rate of reaction. *Journal of Physical Chemistry*, 119(10), 3456-3462.
7. Miller, S. P., & Clark, D. R. (2016). The kinetics of the reaction between potassium permanganate and oxalic acid. *Journal of Chemical Education*, 93(5), 912-918.
8. Thompson, M. A., & Baker, J. N. (2017). The effect of ionic strength on the rate of reaction. *Journal of Physical Chemistry*, 121(12), 3210-3216.
9. Roberts, J. W., & Lee, H. Y. (2018). The kinetics of the reaction between cerium(IV) and ascorbic acid. *Journal of Chemical Education*, 95(6), 1234-1240.
10. Kim, S. H., & Park, J. H. (2019). The effect of solvent polarity on the rate of reaction. *Journal of Physical Chemistry*, 123(18), 5678-5684.

INFERTILITÀ MASCHILE

C. Bettocchi, G. Lucarelli, F.P. Selvaggi

INTRODUZIONE

Per infertilità si intende *l'incapacità a procreare di una coppia che abbia rapporti sessuali senza misure contraccettive per almeno un anno di seguito*. L'infertilità è quindi un problema della coppia piuttosto che del singolo partner. Circa il 15% delle coppie va incontro a difficoltà riproduttive ed è stato stimato che in un terzo dei casi l'unico responsabile del problema sia l'uomo e in un terzo dei casi la donna, mentre nel rimanente terzo dei casi ne sarebbero responsabili entrambi i partner.

Fisiologia

La capacità fertile del maschio si basa fondamentalmente su due funzioni: la produzione di spermatozoi nei testicoli e il loro trasporto all'esterno attraverso le vie seminali.

La **produzione di spermatozoi** è un processo che coinvolge, oltre ai testicoli, anche l'ipotalamo e l'ipofisi, ovvero il cosiddetto asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. L'ipotalamo, stimolato da centri specifici del sistema nervoso centrale, produce in maniera episodica un decapeptide chiamato *gonadotropine releasing hormone* (GnRH), ovvero ormone di rilascio delle gonadotropine, che ha come organo bersaglio l'ipofisi. La stimolazione dell'ipofisi da parte del GnRH determina la produzione delle gonadotropine ipofisarie **FSH** e **LH**, che hanno la funzione di stimolare rispettivamente il metabolismo delle cellule di Sertoli e di Leydig dei testicoli.

Le **cellule di Sertoli** sono cellule voluminose poste sulla membrana basale dei tubuli seminiferi, con la funzione di sostenere e nutrire le cellule della linea germinale, nonché di costituire una barriera tra queste e il sangue. L'eventuale contatto delle cellule della linea germinale con il sangue, infatti, induce la formazione di anticorpi antispermatozoo con conseguente immobilizzazione degli spermatozoi. Tale fenomeno è dovuto al fatto che le cellule della linea germinale sono prodotte solo dopo la pubertà, cioè quando il sistema immunitario dell'individuo è già costituito, e quindi vengono riconosciute come estranee dall'organismo. La stimolazione delle cellule di Sertoli da parte dell'FSH determina la produzione di una proteina che lega gli ormoni androgeni. Il legame di tale proteina con gli androgeni è fondamentale sia per il loro trasporto all'interno delle cellule sia per costituire un deposito di androgeni nei tubuli seminiferi, entrambi requisiti fondamentali per la produzione di spermatozoi. L'ormone FSH stimola anche la produzione, da parte delle cellule di Sertoli, di una proteina chiamata **inibina** che ha la funzione di inibire la produzione ipotalamica di GnRH e ipofisaria di FSH, costituendo così un meccanismo di feedback negativo.

Le **cellule di Leydig** si trovano nell'interstizio tra i tubuli seminiferi. Esse possiedono recettori specifici per l'LH e la loro stimolazione da parte di questo ormone provoca la produzione di testosterone. La principale funzione del testosterone è la stimolazione della produzione di spermatozoi da parte dei tubuli seminiferi. Tuttavia esso svolge un ruolo importante anche nella differenziazione, nello sviluppo e nella maturazione dei caratteri sessuali secondari maschili, nonché nella regolazione della produzione di gonadotropine da parte dell'asse ipotalamo-ipofisario.

Il **trasporto e il deposito** degli spermatozoi sono invece funzioni delle vie seminali, in particolare dell'epididimo. Gli spermatozoi prodotti nei tubuli seminiferi vengono trasportati prima nei dotti efferenti e poi nell'epididimo mediante il movimento ciliare dell'epitelio e la contrazione delle cellule mioidi sottostanti l'epitelio. Il trasporto degli spermatozoi attraverso i dotti efferenti, la testa, il corpo e la coda dell'epididimo dura

circa 2 giorni. Durante tale periodo gli spermatozoi acquistano la capacità di penetrare e quindi fertilizzare gli ovociti (*capacitazione*). È stato recentemente dimostrato che gli spermatozoi raccolti chirurgicamente dalla testa dell'epididimo sono capaci di penetrare e fecondare gli ovociti, suggerendo che il processo di capacitazione avviene a monte della testa dell'epididimo. La coda dell'epididimo funge, probabilmente, da deposito degli spermatozoi fino al momento dell'iaculazione.

Al momento dell'iaculazione gli spermatozoi sono trasportati dalla coda dell'epididimo nel dotto deferente che, mediante vigorose contrazioni muscolari, li spingerà fino nella porzione posteriore dell'uretra. Durante l'iaculazione, inoltre, agli spermatozoi si aggiunge il secreto delle vescichette seminali e della prostata: il primo contiene fruttosio, prostaglandine e substrati della coagulazione, mentre nel secondo sono presenti fosfolipidi e fosfatasi. Infine, all'iaculato può aggiungersi un'ulteriore quantità di fluido secreto dalle ghiandole bulbouretrali di Cowper e/o dalle ghiandole parauretrali di Littre.

L'emissione dell'iaculato all'esterno è resa possibile da una serie di fenomeni di natura neurologica. Al momento dell'orgasmo, centri nervosi superiori stimolano, tramite il simpatico, la peristalsi del deferente e delle vescichette seminali. Allo stesso tempo vengono stimulate la chiusura dello sfintere vescicale interno (controllato dal simpatico) e l'apertura dello sfintere vescicale esterno (controllato da neuroni motori), in modo che l'iaculato non vada a finire nella vescica (iaculazione retrograda) ma proceda verso l'uretra distale. Infine, la progressione dell'iaculato lungo l'uretra è garantita dalla contrazione ritmica dei muscoli perineali e bulbouretrali.

Eziopatogenesi

L'infertilità può essere la conseguenza di diverse patologie degli organi menzionati nei paragrafi precedenti.

INFERTILITÀ DA CAUSE IPOTALAMICHE

Interessa lo 0,1% dei pazienti infertili ed è caratterizzata da un *deficit di GnRH*. Può essere dovuta a patologie congenite, spesso associate ad altre anomalie congenite, o a patologie acquisite quali infezioni, traumi esterni o iatrogeni, tumori.

INFERTILITÀ DA CAUSE IPOFISARIE

Interessa circa il 3% dei pazienti infertili ed è generalmente dovuta a un *deficit delle gonadotropine ipofisarie* (FSH e LH). Tale deficit può essere causato dalla distruzione di parte dell'ipofisi a seguito di infezioni, traumi esterni o iatrogeni, tumori. Anche l'emocromatosi, l'eccesso di estrogeni endogeni o esogeni o l'eccesso di glucocorticoidi endogeni o esogeni possono danneggiare l'ipofisi provocando un deficit delle gonadotropine. Una causa rara ma importante di infertilità da malattie dell'ipofisi è costituita dai micro- o macroadenomi secernenti prolattina. L'iperprolattinemia, infatti, può provocare alterazioni della spermatogenesi, impotenza, riduzione della libido, ginecomastia e galattorrea. Il meccanismo patogenetico di tali alterazioni è tuttora sconosciuto.

INFERTILITÀ DA CAUSE TESTICOLARI

Interessa oltre il 50% dei pazienti infertili. Può essere dovuta alle cause elencate di seguito.

- **Varicocele.** È in assoluto la causa più frequente di infertilità, essendo responsabile di circa il 40% dei casi di infertilità maschile. Il varicocele interessa circa il 12% della popolazione maschile. È caratterizzato da incompetenza o assenza delle valvole della vena spermatica, con stasi venosa nel plesso pampiniforme e conseguente reflusso venoso in ortostasi o in caso di aumento della pressione addominale. Nel 90% dei casi interessa la vena spermatica sinistra in quanto questa ha un lungo decorso verticale fino alla vena renale, mentre la vena spermatica destra ha decorso obliquo e sbocca direttamente nella vena cava inferiore. Fino ad alcuni anni fa si pensava che il danno della linea germinale nei pazienti con varicocele fosse dovuto all'aumento della temperatura scrotale provocato dall'eccesso di sangue venoso o al reflusso di metaboliti tossici dalla vena surrenalica nella vena spermatica, in quanto entrambe sboccano nella

ena renale sinistra, una di fronte all'altra. Attualmente si ritiene che il danno sia dovuto all'ipossia delle cellule germinali provocata dalla stasi venosa. Non tutti i pazienti con varicocele sono infertili. Inoltre, la maggior parte dei pazienti con varicocele è asintomatica.

Criptorchidismo. Interessa lo 0,8% della popolazione maschile ed è caratterizzato dalla mancata discesa del testicolo nello scroto. È importante ricordare che per "criptorchidismo vero" si intende che il testicolo non è mai sceso al di sotto dell'anello inguinale esterno e si trova lungo il suo normale percorso. Se invece il testicolo è in grado di scendere nello scroto ma tende spesso a risalire si parla di "criptorchidismo falso" o "testicolo ad ascensore". Il criptorchidismo vero è chiaramente patologico, essendo frequentemente associato a infertilità e a un'aumentata incidenza di tumori del testicolo. Fino ad alcuni anni fa si pensava che questi fenomeni fossero provocati dall'esposizione del testicolo all'elevata temperatura addominale. Attualmente si ritiene che il danno sia dovuto al fatto che il testicolo non disceso è un testicolo disgenetico e, pertanto, incapace di produrre spermatozoi e più esposto allo sviluppo di tumori. Il testicolo criptorchide sembra inoltre danneggiare la fertilità del testicolo controlaterale, probabilmente mediante produzione di sostanze tossiche e mediante induzione di una risposta immunologica dell'organismo. Il testicolo maldisceso, invece, è raramente associato a danni della spermatogenesi e non presenta un'aumentata incidenza di neoplasie testicolari. Infine, se il testicolo si trova al di fuori dello scroto, ma non lungo il suo normale percorso di discesa, si parla di "ectopia testicolare". Anche il testicolo ectopico, come quello criptorchide vero, è un testicolo disgenetico.

Traumi del testicolo e torsioni del funicolo spermatico.

Anomalie cromosomiche quali la sindrome di Klinefelter (cariotipo 47XXY), la sindrome XX, la sindrome XYY o la sindrome di Noonan (XO). Sono caratterizzate da fenomeni degenerativi (sclerosi e ialinizzazione) dei tubuli seminiferi.

Anomalie testicolari congenite, quali l'anorchia bilaterale o l'aplasia delle cellule germinali (*Sertoli-cell-only syndrome*), in cui il testicolo presenta solo cellule di Sertoli mentre mancano completamente le cellule della linea germinale.

• **Radiazioni ionizzanti**, a dosi superiori a 600 rad, in quanto distruggono le cellule della linea germinale.

• **Infezioni**, in particolare le orchiti bilaterali conseguenti a parotite epidemica, in quanto possono evolvere in sclerosi dei tubuli seminiferi.

• **Farmaci**, quali gli agenti alchilanti antineoplastici, il ciproterone acetato, lo spironolattone e la cimetidina, che hanno azione tossica sui tubuli seminiferi.

• **Malattie sistemiche**, quali l'insufficienza renale cronica, la cirrosi epatica e l'anemia falciforme, in quanto interferiscono con il normale metabolismo degli ormoni implicati nella spermatogenesi e possono produrre sostanze tossiche per i tubuli seminiferi.

INFERTILITÀ DA CAUSE POST-TESTICOLARI

Interessa circa il 40% dei pazienti infertili. È dovuta alle alterazioni del trasporto e della maturazione degli spermatozoi elencate di seguito.

• **Infezioni delle vie seminali (*epididimiti, vesciculiti, prostatiti*)**. Sono responsabili di oltre il 30% dei casi di infertilità maschile. Nelle forme acute i batteri presenti nello sperma possono provocare agglutinazione degli spermatozoi o immobilizzazione di questi. Nelle forme croniche, invece, che sono le più frequenti, la compromissione della fertilità è dovuta all'ostruzione parziale o completa delle vie seminali.

• **Alterazioni congenite**, quali la sindrome di Kartagener, caratterizzata da immotilità degli spermatozoi e delle ciglia dell'epitelio dell'epididimo, l'atresia o l'agenesia dei deferenti, o delle vescichette seminali o dei dotti eiaculatori.

• **Cisti dell'utricolo prostatico o calcolosi dei dotti eiaculatori.**

• **Impotenza.**

• **Ipospadi/epispadi.**

- **Lesioni neurologiche o iatrogene** dello sfintere vescicale interno, con conseguente eiaculazione retrograda, o dei centri simpatici lombari deputati all'eiaculazione (in corso di linfadenectomia retroperitoneale allargata) con conseguente aneiaculazione o eiaculazione retrograda.

Diagnosi

L'**anamnesi** deve valutare eventuali anomalie congenite, malattie sistemiche (cirrosi, uremia, ipertiroidismo ecc.), infezioni, traumi o esposizione ad agenti tossici di ogni singolo organo implicato nella fertilità maschile (ipotalamo, ipofisi, testicoli, vie seminali), con particolare attenzione per i disturbi disurici che sono tipici dei pazienti con flogosi croniche delle vie seminali.

L'**esame obiettivo** deve valutare le proporzioni corporee, la distribuzione dei peli, l'eventuale presenza di ginecomastia, ma specialmente la sede e le dimensioni dei testicoli, le caratteristiche degli epididimi (dimensioni e dolorabilità), la presenza/assenza dei deferenti, le caratteristiche della prostata (dimensioni, consistenza e dolorabilità) ed eventuali patologie del pene (ipospadia, epispadia, fimosi ecc.).

Lo **spermigramma**, ovvero l'analisi microscopica dello sperma, è l'indagine di base nella diagnostica dell'infertilità maschile. Diversi Autori sostengono che l'esame deve essere ripetuto 3 volte in un periodo di 3 mesi. Il paziente deve osservare un periodo di astinenza sessuale compreso fra 3 e 7 giorni in quanto periodi più lunghi alterano sensibilmente la motilità degli spermatozoi. È importante registrare il numero di giorni di astinenza in quanto sia il volume del seme sia il numero di spermatozoi aumentano giorno per giorno. Lo sperma deve essere ottenuto esclusivamente mediante masturbazione e raccolto in contenitori sterili in modo da poter eventualmente eseguire, sullo stesso campione, anche l'esame colturale. È sempre preferibile che il seme sia raccolto nel laboratorio dove dovrà essere esaminato in quanto gli spermatozoi iniziano a perdere la loro motilità un'ora dopo l'eiaculazione. Tuttavia, quando necessario, il seme può essere trasportato a temperatura corporea. I parametri da valutare sono elencati di seguito.

- **Volume.** Deve essere di 1-5 ml; un basso volume è generalmente indice di ostruzione delle vie seminali.
- **pH.** Deve essere compreso tra 7,2 e 8; un pH acido è generalmente indice di agenesia od ostruzione completa dei deferenti.
- **Coagulabilità e liquefazione.** Il seme normale coagula entro i primi 5 minuti dall'emissione e poi, tra i 5 e i 25 minuti successivi, va nuovamente incontro a liquefazione. Le alterazioni della coagulabilità e della liquefazione sono indici di patologie a carico delle ghiandole accessorie (prostata in particolare).
- **Viscosità.** È spesso aumentata in caso di flogosi delle vie seminali.
- **Concentrazione di spermatozoi.** Deve essere maggiore di 20 000 000/ml. La riduzione del numero di spermatozoi viene definita "oligospermia", mentre l'assenza di spermatozoi è definita "azoospermia".
- **Motilità degli spermatozoi.** È probabilmente il parametro più importante. Si valuta con una scala da 1 a 4 in cui 1 indica assenza di progressione degli spermatozoi e 4 una progressione rapida e diretta. Perché il seme sia fertile è necessario che gli spermatozoi con motilità 3 e 4 rappresentino almeno il 50% degli spermatozoi totali. La riduzione della motilità degli spermatozoi si indica con il termine "astenospermia".
- **Morfologia degli spermatozoi.** Alterazioni del corpo e specialmente della testa degli spermatozoi sono spesso connesse con incapacità a penetrare l'ovocita. Il seme fertile deve contenere almeno il 30% di spermatozoi con forma normale. La presenza di spermatozoi con morfologia anormale viene definita "teratospermia".
- **Presenza di batteri e/o di leucociti.** Sono, rispettivamente, un segno diretto e un segno indiretto di infezione.
- **Presenza di agglutinazioni degli spermatozoi.** Suggerisce la presenza di anticorpi antispermatozoi o di infezioni. In caso di agglutinazioni è utile eseguire un test MAR (*mixed antiglobulin reaction*) sul seme, ovvero la ricerca di anticorpi antispermatozoo.

- **Quantità di fruttosio.** È un indice biochimico di un'eventuale ostruzione o atresia delle vescichette seminali o dei deferenti.

La **ricerca di anticorpi antispermatozoo** può essere effettuata anche su siero in caso di MAR dubbio. Solo alti titoli anticorpali possono essere responsabili di infertilità.

La **spermiocoltura**, ovvero l'esame colturale dello sperma, viene condotta al fine di isolare eventuali microrganismi e ottenere un antibiogramma.

Importanti sono i **dosaggi ormonali**, in particolare dei livelli plasmatici di LH, FSH, testosterone (T) e prolattina (PRL). Un deficit di testosterone è indice di ipogonadismo, che può essere attribuito a patologie testicolari se i livelli di LH e FSH sono elevati (ipogonadismo ipergonadotropo), o a patologie ipotalamo-ipofisarie se i livelli di LH e FSH sono ridotti (ipogonadismo ipogonadotropo). L'aumento isolato di FSH oltre 2 volte la norma è indice di deficit testicolare. Nei soggetti con pubertà precoce, è importante valutare la presenza di eventuali difetti enzimatici, come per esempio il deficit di 21-idrossilasi.

Di recente introduzione sono le **indagini funzionali**, cioè test che valutano *in vitro* la capacità fertile degli spermatozoi. Il **test postcoitale** serve a valutare l'eventuale interazione tra spermatozoi e muco cervicale (bovino o di donatori umani), cioè la motilità degli spermatozoi in condizioni simili a quelle fisiologiche del coito. Il **test di penetrazione** è volto a valutare la capacità degli spermatozoi di penetrare l'ovocita e viene eseguito con ovociti di altre specie animali precedentemente privati della zona pellucida (la barriera naturale che impedisce la fecondazione tra specie animali diverse).

L'**eco-Doppler** e l'**ecocolor-Doppler scrotale** sono le indagini strumentali che permettono di visualizzare le caratteristiche morfologiche di testicoli ed epididimi e di valutare con accuratezza l'eventuale presenza di un varicocele.

L'**ecografia transrettale della prostata** è utilizzata nei pazienti in cui si sospetti un'infertilità da cause post-testicolari per valutare le caratteristiche della prostata e delle vescichette seminali e per escludere la presenza di cisti dell'utricolo prostatico o calcolosi dei dotti eiaculatori.

La **vasodeferentografia** è un'indagine invasiva che viene utilizzata quando si sospetta un'ostruzione dei deferenti o delle vescichette seminali.

La **biopsia testicolare** non viene attualmente ritenuta una metodica diagnostica di routine e non dovrebbe essere eseguita, se non consensualmente a un recupero chirurgico di spermatozoi dal testicolo.

Terapia

La terapia dell'infertilità deve essere programmata dopo un attento studio delle cause e dei meccanismi che l'hanno determinata.

Deficit ipotalamici o ipofisari di gonadotropine, ovvero gli **ipogonadismi ipogonadotropi**, possono essere compensati con successo mediante somministrazione esogena dell'ormone deficitario. Un corretto piano terapeutico prevede l'iniziazione della spermatogenesi mediante gonadotropina corionica umana (che ha la stessa struttura dell'LH) al dosaggio di 2000 UI 3 volte alla settimana per via intramuscolare. Se dopo un anno il paziente non ha ancora un'adeguata spermatogenesi, è possibile iniziare una terapia con gonadotropina umana menopausale (che ha la stessa struttura dell'FSH) a dosi di 75 UI 3 volte alla settimana per via intramuscolare. Un'eventuale **iperprolattinemia** può essere curata mediante somministrazione di bromocriptina o, nei casi in cui è possibile identificare un adenoma ipofisario, mediante ablazione chirurgica.

La terapia del **varicocele** consiste nella legatura chirurgica della vena spermatica o nella sua embolizzazione per via percutanea. La legatura chirurgica sembra offrire risultati migliori dell'embolizzazione percutanea, consentendo un reale miglioramento della qualità dello sperma in quasi l'80% dei casi. Recenti studi sottolineano l'importanza della correzione precoce di tale patologia, essendo la tempestività del trattamento correlata a migliori risultati.

La terapia del **criptorchidismo** prevede la correzione chirurgica mediante orchipessia, cioè fissazione del testicolo nello scroto. I risultati sono buoni se l'intervento è eseguito durante i primi 2 anni di vita. È opinione comune che il testicolo criptorchide nell'adulto debba essere rimosso, in quanto non funzionante e più suscettibile allo sviluppo di neoplasie.

La terapia delle **infezioni delle vie seminali** richiede una diagnosi precoce e un'adeguata terapia antibiotica, strettamente basata sui dati dell'antibiogramma, per 4-6 settimane. Difficile è la terapia delle infezioni diagnosticate tardivamente e quindi cronicizzate, in quanto spesso esitano in stenosi o substenosi delle vie seminali. Queste possono richiedere interventi chirurgici di vaso-vasostomia, in caso di stenosi del deferente, o di vaso-epididimostomia, in caso di stenosi dell'epididimo. Il primo intervento ha successo in circa il 60% dei casi, mentre il secondo ha successo solo nel 30% dei casi a causa della difficoltà di ottenere una valida anastomosi microchirurgica. A entrambi gli interventi si preferisce associare il prelievo di spermatozoi per effettuare un tentativo di fecondazione *in vitro*.

Le **cisti dell'utricolo prostatico** e la calcolosi ostruente dei dotti eiaculatori possono essere risolte mediante incisione o resezione transuretrale di queste strutture.

La terapia dell'**eiaculazione retrograda** prevede la centrifugazione delle urine emesse dopo il coito, previa alcalinizzazione delle urine, per ottenere un numero di spermatozoi adeguato per l'inseminazione artificiale o la fecondazione *in vitro*. In caso di **aneiaculazione**, invece, è possibile ottenere spermatozoi per tecniche di fecondazione *in vitro* mediante stimolazione elettrica del plesso pelvico, per via transrettale, oppure mediante prelievo di spermatozoi dal deferente o dall'epididimo per via chirurgica o percutanea.

Nei casi in cui non è possibile ottenere il ripristino della fertilità spontanea, si ricorre a **tecniche di fecondazione assistita**. La tecnica più semplice è l'inseminazione intrauterina di spermatozoi dopo preparazione del seme. Questa tecnica richiede un numero di spermatozoi superiore a 5 milioni e con normale motilità e morfologia. La fecondazione *in vitro* con embrio-transfer (**FIVET**) consiste nel fecondare *in vitro* ovociti prelevati chirurgicamente dopo stimolazione ormonale. Nei casi di grave compromissione dei parametri seminali, si ricorre invece all'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi o **ICSI**: questa consiste nell'introduzione, all'interno dell'ovocita prelevato chirurgicamente, di un singolo spermatozoo. Se il paziente è azoospermico, vi è comunque la possibilità di recuperare chirurgicamente alcuni spermatozoi dall'epididimo o dal testicolo, da utilizzare poi per una ICSI. Se è l'epididimo a essere utilizzato come serbatoio di recupero di spermatozoi, le procedure più diffusamente utilizzate sono la **MESA** (*microsurgical epididimal sperm aspiration*) e la **PESA** (*percutaneous epididimal sperm aspiration*). La MESA necessita di uno strumento complesso e costoso ma, rispetto all'aspirazione percutanea, garantisce un più alto numero di successi. In alternativa all'epididimo, il recupero può essere effettuato direttamente dal testicolo: nella tecnica definita **TESE** (*testicular sperm extraction*), gli spermatozoi vengono estratti da frammenti di parenchima testicolare ottenuti tramite biopsie singole o multiple del testicolo. I vantaggi di questa tecnica sono che essa consente sempre un'esplorazione testicolare ed evita di compromettere la pervietà del tubulo epididimario. Sempre dal testicolo, è possibile l'estrazione di frammenti di parenchima tramite biopsia percutanea con ago: le tecniche utilizzate sono la **TESA** (*testicular sperm aspiration*) e la **TEFNA** (*testicular fine needle aspiration*). Gli inconvenienti di queste tecniche sono rappresentati dall'esiguità del campione prelevato e dalla difficoltà di controllare eventuali complicanze della procedura stessa.

INFERTILITÀ MASCHILE

Definizione

Incapacità a procreare di una coppia che abbia rapporti sessuali senza misure contraccettive per almeno un anno di seguito. Interessa il 15% delle coppie; nel 33% la sterilità è maschile, nel 33% femminile e nel restante 34% interessa entrambi i partner.

Eziologia

- *Infertilità da cause ipotalamiche.* Interessa lo 0,1% dei pazienti infertili. È caratterizzata da un deficit di GnRH.
- *Infertilità da cause ipofisarie.* Interessa circa il 3% dei pazienti infertili. È generalmente dovuta a un deficit delle gonadotropine ipofisarie (FSH e LH). Una causa rara ma importante di infertilità da malattie dell'ipofisi è costituita dai micro- o macroadenomi secernenti prolattina. L'iperprolattinemia, infatti, può provocare alterazioni della spermatogenesi, impotenza, riduzione della libido, ginecomastia e galattorrea.
- *Infertilità da cause testicolari.* Interessa oltre il 50% dei pazienti infertili. Può essere dovuta a:
 - varicocele;
 - criptorchidismo;
 - traumi del testicolo e torsioni del funicolo spermatico;
 - anomalie cromosomiche, quali la sindrome di Klinefelter (cariotipo XXY), la sindrome XX, la sindrome XYY o la sindrome di Noonan (X0);
 - anomalie testicolari congenite, quali l'anorchia bilaterale o l'aplasia delle cellule germinali (*Sertoli-cell-only syndrome*);
 - radiazioni ionizzanti, in dosi superiori a 600 rad;
 - infezioni;
 - farmaci;
 - malattie sistemiche.
- *Infertilità da cause post-testicolari.* Interessa circa il 40% dei pazienti infertili. È dovuta ad alterazioni del trasporto e della maturazione e degli spermatozoi quali:
 - infezioni delle vie seminali (epididimiti, vescicoliti, prostatiti);
 - alterazioni congenite, come la sindrome di Kartagener;
 - cisti dell'utricolo prostatico o calcolosi dei dotti eiaculatori;
 - impotenza;
 - ipospadia/epispadia;
 - lesioni neurologiche o iatrogene dello sfintere vescicale interno (con conseguente eiaculazione retrograda) o dei centri simpatici lombari deputati all'eiaculazione.

Diagnosi

- *Anamnesi:* familiare, fisiologica personale e patologica remota (malattie endocrine, malattie infiammatorie croniche).
- *Esame obiettivo:* valutare le proporzioni corporee, lo stato androide, la sede e le dimensioni dei testicoli, le caratteristiche degli epididimi (dimensioni e dolorabilità), la presenza/assenza dei deferenti, le caratteristiche della prostata (dimensioni, consistenza e dolorabilità), eventuali patologie del pene.
- *Accertamenti diagnostici richiesti:* spermioγραμμα, dosaggio del fruttosio ematico e del seme, spermio-coltura, dosaggio ormonale (FSH, LH, PRL, testosterone, DHT).
- *Indagini funzionali:* di recente introduzione; test postcoitale, test di penetrazione.
- *Esami strumentali:* eco-Doppler o ecocolor-Doppler scrotale, ecografia transrettale della prostata, vaso-deferentografia.

Terapia

La terapia dell'infertilità deve essere programmata dopo un attento studio delle cause e dei meccanismi che l'hanno determinata. Nei casi in cui non è possibile ottenere il ripristino della fertilità spontanea, si ricorre a tecniche di fecondazione assistita. La fecondazione *in vitro* con embryo-transfer (FIVET) consiste nel fecondare *in vitro* ovociti prelevati chirurgicamente dopo stimolazione ormonale. Attualmente questa tecnica è stata pressoché sostituita dall'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI), che prevede l'iniezione diretta di un singolo spermatozoo in un ovocita prelevato chirurgicamente dopo stimolazione ormonale.

In the second part, the focus shifts to the role of the auditor in verifying the accuracy of the financial statements. The auditor is responsible for conducting a thorough examination of the records and providing an independent opinion on the fairness and reliability of the information presented. This process is crucial for building trust and confidence among stakeholders.

The third part of the document addresses the challenges faced by organizations in implementing effective internal controls. It identifies common weaknesses and provides practical suggestions for strengthening the control environment. Key areas of concern include segregation of duties, authorization procedures, and the regular monitoring and evaluation of control systems.

Finally, the document concludes by reiterating the importance of a strong ethical foundation for all financial activities. It stresses that adherence to professional standards and ethical principles is not only a legal requirement but also a fundamental aspect of good corporate governance. By fostering a culture of integrity and ethical behavior, organizations can ensure long-term success and sustainability.

DISFUNZIONE ERETTILE E DISTURBO DELL'IDENTITÀ DI GENERE

C. Bettocchi, G. Lucarelli, M. Battaglia, F.P. Selvaggi

DISFUNZIONE ERETTILE

Introduzione

Si definisce "disfunzione erettile" *l'incapacità costante di ottenere e/o mantenere un'erezione valida del pene tale da permettere la sua penetrazione in vagina e un rapporto sessuale soddisfacente.*

Molto poco si conosce sul numero delle persone che hanno problemi di erezione. Probabilmente ciò accade, almeno occasionalmente, a quasi tutti gli uomini nell'arco della loro vita. È chiaro che se il problema si presenta un'unica volta o si esaurisce in poco tempo, la causa può essere di natura psicologica o legata a qualche momentaneo disturbo fisico, quindi, non richiede specifici aiuti o trattamenti. Il fenomeno è sottostimato proprio perché molti uomini non si rivolgono al medico per questa affezione. Uno studio, condotto in America su 100 uomini con età media di 36 anni, ha messo in evidenza che 7 avevano difficoltà a ottenere l'erezione e 9 a mantenerla, senza però specificare la frequenza e la serietà di tali episodi. In un altro studio condotto in Olanda su 250 uomini, sempre con età media di 36 anni, il 16% aveva problemi occasionali mentre il 6% non riusciva ad avere una valida erezione. Questi dati portano a concludere che tra gli uomini giovani e di media età quasi il 6% ha problemi di erezione regolari e duraturi nel tempo, mentre circa il 10-16% li ha solo occasionalmente. Le stime più recenti indicano che l'impotenza è presente approssimativamente in 1 uomo su 10 al di sopra dei 21 anni di età. Si calcola che nel mondo almeno 55 milioni di uomini ne siano affetti. In Italia colpirebbe il 10-12% della popolazione maschile tra i 18 e i 65 anni, quindi circa 2-3 milioni di soggetti. Tra coloro che ne soffrono sarebbero meno del 10% quelli che ricevono una qualche forma di trattamento.

Ovviamente si deve anche considerare che un uomo non può conservare le sue piene capacità di potenza giovanile per tutta la vita. Inevitabilmente vi sono cambiamenti legati anche all'età: con il passare degli anni l'erezione diventa più debole, la soglia per la stimolazione più alta, la durata dell'erezione diminuisce, i rapporti sessuali risultano meno frequenti; quindi tutto il meccanismo erettile diventa più fragile e vulnerabile allo stress emotivo, aumentando così la possibilità di avere problemi di erezione man mano che si invecchia.

Fino alla fine degli anni Settanta, quando il lavoro combinato dell'urologia e di alcune industrie tecnologiche produceva solo protesi peniene al silicone, l'interesse degli urologi verso questa patologia era molto limitato. La scoperta poi, agli inizi degli anni Ottanta, che l'iniezione intracavernosa di papaverina provocava una valida erezione, ha dato un nuovo impulso alla ricerca scientifica, con la creazione di specifici laboratori e attività cliniche fino a formare veri e propri gruppi di ricerca interdisciplinari che includono, oltre agli urologi, anche endocrinologi, chirurghi vascolari, neurofisiologi, psichiatri, psicologi e sessuologi. Tutto questo interesse è servito a far progredire con maggiore rapidità la ricerca nell'ambito della diagnosi e del trattamento della disfunzione erettile.

Eziologia

Dal punto di vista eziologico la disfunzione erettile viene solitamente distinta in forme psicogene e forme organiche.

Nel 1959 Wershub dichiarò che il 90% dei casi di disfunzione erettile era di origine psicogena. Oggigiorno questa percentuale è diminuita notevolmente e le forme organiche sono diventate più frequenti di quelle psicogene grazie all'utilizzo di nuove e più sofisticate apparecchiature diagnostiche e al sempre più vivo interesse per questo campo di ricerca.

Le più comuni *cause di disfunzione erettile psicogena*, secondo uno studio di Masters e Johnson, sono gli *stati di nevrosi e psicosi*, l'*abuso di alcol*, l'*omosessualità egodistonica*, la personale *sfiducia in se stessi*, la *disarmonia coniugale* (sterilità, eiaculazione precoce, contrasti e gelosie) e i vari *stress professionali*. Come è possibile indurre un'erezione pensando al sesso, allo stesso modo pensieri negativi la possono inibire. Chi soffre di problemi di origine psicologica può raggiungere un'erezione spontanea in un contesto diverso da quello del rapporto sessuale, per esempio di notte, al mattino o attraverso la masturbazione. La presenza di erezioni spontanee rappresenta dunque un indicatore importante di una disfunzione di origine primariamente psicogena. Spesso la componente psicologica si associa alla causa organica, per l'incapacità dell'individuo di saper accettare una limitazione dell'attività sessuale causata da un danno fisico.

Le *cause organiche* di disfunzione erettile sono molteplici. Nel 1981 Smith elencò le varie cause, per poterle ricordare più facilmente, in questo modo: infiammatorie, meccaniche, postoperatorie, occlusive-vascolari, traumatiche, da eventi patologici cronici, neurologiche, chimiche, endocrine. Forse, tuttavia, è ancora più semplice suddividerle in vascolari, neurologiche, endocrine, metaboliche e locali.

CAUSE VASCOLARI

È noto che ai fini dell'erezione sono fondamentali sia la presenza di un cospicuo afflusso di sangue all'interno del tessuto erettile sia la capacità dello stesso di espandersi per adattarsi alle condizioni emodinamiche richieste. Quindi, qualunque disturbo riduca l'afflusso arterioso ipogastrico-cavernoso può ridurre la pressione di perfusione e, quindi, la portata di sangue all'interno degli spazi lacunari cavernosi, diminuendo la rigidità del pene in erezione e il tempo di mantenimento erettivo. A volte può succedere che, in presenza di una normale perfusione arteriosa, si abbia un accelerato scarico venoso per un'alterazione del sistema veno-occlusivo: questo può dipendere sia da un insufficiente rilasciamento della muscolatura liscia del pene (ipertonìa adrenergica), sia da un'alterazione fibrosclerotica della componente trabecolare. Quindi, tutta la *patologia trombotica e fibrotica* di questo tessuto, in genere secondaria a priapismo (prolungata e dolorosa erezione del pene, causata dalla duratura compressione del sistema di vene circonflesse che circondano i corpi cavernosi e/o da una trombosi intravasale conseguente o primitiva), è in grado di compromettere l'erezione. Allo stesso modo è importante ricordare la *patologia occlusiva* (sindrome di Leriche) e *aneurismatica* dell'aorta addominale, delle arterie iliache e dell'arteria pudenda interna e le arteriopatie diabetiche. L'incidenza delle cause vascolari è di circa il 10-15% tra i 18 e i 50 anni e del 50-60% oltre i 50 anni.

CAUSE NEUROLOGICHE

Sia il sistema nervoso centrale, nella mediazione della libido e della potenza, sia il sistema nervoso vegetativo, nelle fasi di eccitazione, erezione e orgasmo, hanno un ruolo fondamentale nel meccanismo erettile del pene. Pertanto, qualunque alterazione centrale/periferica che leda l'integrità delle fibre nervose che terminano nei corpi cavernosi può causare disfunzione erettile. Le *lesioni a livello dei lobi frontali e temporali dell'encefalo*, in particolare del lobo limbico, possono determinare alterazioni della funzione sessuale: basti ricordare i soggetti affetti da malattia di Parkinson, quelli con esiti di precedenti emorragie o con lesioni o tumori che interessano uno qualsiasi dei livelli sopracitati. Tuttavia, sono le *alterazioni midollari congenite e acquisite* le principali responsabili della disfunzione erettile organica. Fra le cause congenite occorre ricordare le mielo-displasie, anche se il quadro clinico predominante è dato dalla grave compromissione della funzionalità renale con turbe urodinamiche, mentre tra le cause acquisite il primo posto spetta ai traumi, seguiti dai tumori, dalla sclerosi multipla e dalla tabe dorsale. Per quanto riguarda la *patologia delle vie periferiche*, va ricordato che lesioni bilaterali del nervo pudendo, che compromettono totalmente il riflesso erettile sacrale, si verificano facilmente nei traumi del bacino; danni occasionali a carico di questo nervo sono segnalati quali esiti di inter-

venti di sfinterotomia transuretrale. La lesione dei nervi pelvici erigendi si verifica più facilmente nella chirurgia di exeresi a livello del bacino. Infine, nell'ambito delle neuriti periferiche, la neuropatia vegetativa diabetica, associata alla microangiopatia tipica del quadro clinico del diabete mellito, può causare impotenza. L'incidenza delle cause neurologiche è del 4-5% prima dei 50 anni e del 10-15% oltre tale età.

CAUSE ENDOCRINE

La maggior parte delle *endocrinopatie*, sia quelle *extragonadiche* (sindrome di Cushing, malattia di Addison, acromegalia, adenoma PTH-secrente, ipertiroidismo, mixedema), sia quelle interessanti primitivamente il *sistema gonadico* (sindrome di Klinefelter, sindrome di Reifestein, anorchia congenita, castrazione), può indurre una disfunzione erettile che progressivamente tende a divenire globale nella fase conclamata dell'affezione. In genere la disfunzione erettile delle endocrinopatie extragonadiche è ben tollerata, anche per la contemporanea costante presenza di grave astenia, in particolare adinamismo, conseguente a un interessamento muscolare. In questi soggetti, inoltre, spesso i fattori organici si sommano a quelli psichici: per esempio, la tipica ipereccitabilità dell'ipertiroidismo può essere responsabile dell'eiaculazione precoce, frequente in questi pazienti, e divenire in seguito causa di un comportamento sessuale "ansioso", aggiungendo problema a problema. Per quanto concerne le disfunzioni erettili di tipo gonadico, vanno distinte le espressioni delle forme a insorgenza prepuberale da quelle postpuberali: nel primo caso si osservano difficoltà sul piano psicosociale (infantilismo), nanismo, obesità, ginecomastia e desiderio sessuale sottosviluppato; nel secondo caso, invece, si riscontra una riduzione della potenza e della libido. L'incidenza dell'impotenza di natura endocrina è di circa il 5%.

CAUSE METABOLICHE

Queste forme di disfunzione erettile si riscontrano soprattutto nel *diabete mellito* e nell'*insufficienza epatica*. Il 50% dei diabetici presenta alterazioni della funzione sessuale, per lo più verso i 50 anni e indipendentemente dal tempo di comparsa della malattia di base. Il tutto è probabilmente dovuto a più fattori: alterazioni neurologiche centrali e periferiche, alterazioni vascolari, componente psichica, fattori endocrini (maggiore escrezione di estrogeni totali). Nella cirrosi epatica l'iperestrogenismo determina atrofia testicolare con ipo- e azoospermia, ginecomastia, caduta dei peli ascellari e pubici, riduzione della libido. Nei dismetabolismi, quindi, vi è un alterato rapporto estrogeni/androgeni, probabile base dell'alterata funzione sessuale.

CAUSE LOCALI

Molto spesso la disfunzione erettile riconosce la sua origine in una patologia specifica del pene. Le più frequenti cause di *impotenza coeundi* sono la patologia vasculogenica peniena, l'*induratio penis plastica* e gli incurvamenti congeniti del pene.

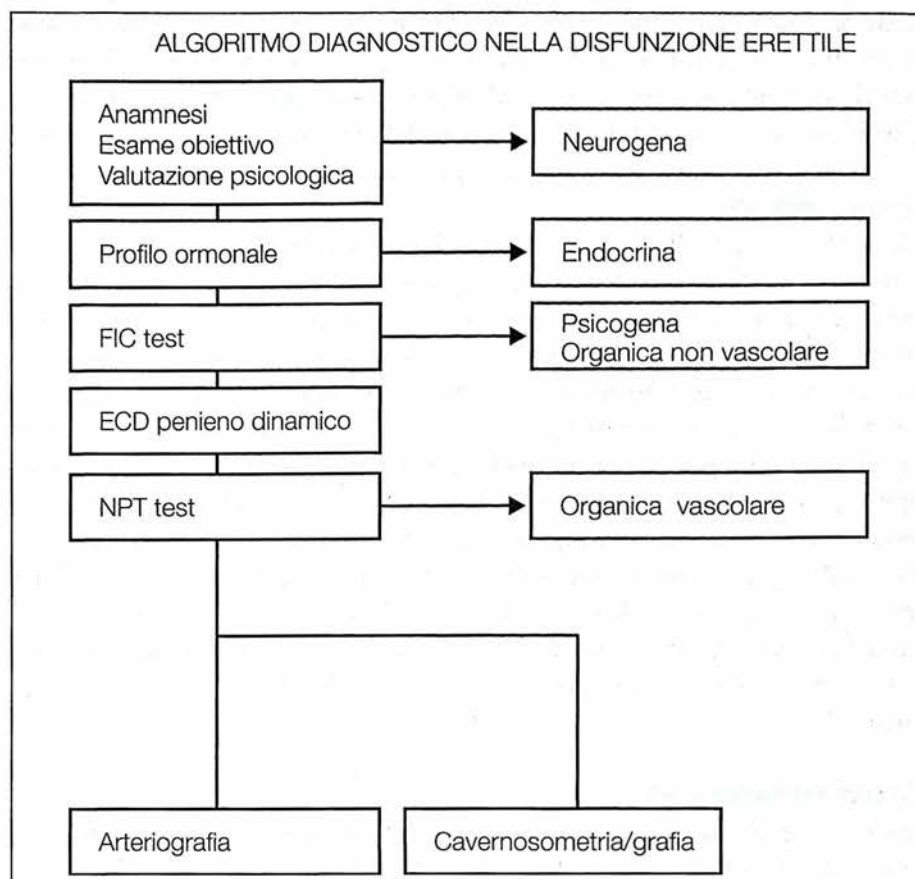
La *patologia vasculogenica del pene* può essere congenita o acquisita. Le forme congenite dipendono da una displasia dei vasi arteriosi o venosi, mentre quelle acquisite sono secondarie a traumi, arteriosclerosi e vasculiti. Nei casi di alterazioni vasculogeniche è possibile osservare diversi tipi di quadri clinici: forme da ipoafflusso arterioso, con erezione ipovalida o assente; forme da accelerato scarico, con fugace erezione; forme, infine, da blocco completo e incompleto dello scarico venoso, con quadri di priapismo intermittente notturno.

Un'altra patologia locale peniena è l'*induratio penis plastica*, una collagenopatia autoimmune a carattere locale caratterizzata da un primo stadio infiammatorio e un secondo stadio degenerativo. La sintomatologia è dovuta alla presenza di placche fibrose che provocano, durante l'erezione, un doloroso incurvamento del pene per mancata estensibilità della placca rispetto alla tonaca albuginea integra. Infine, gli *incurvamenti congeniti del pene* sono malformazioni che conducono, in età puberale, a un incurvamento che ostacola la penetrazione.

Diagnosi

L'approccio clinico al paziente che riferisce problemi sessuali è complesso e multidisciplinare. È fondamentale iniziare con un'attenta e approfondita anamnesi, sia clinica sia sessuologica mirata, seguita da un esame obiettivo generale e specialistico, quindi da uno screening endocrino-metabolico con attenta valutazione dei parametri epatici, tiroidei, renali e dell'asse ipotalamo-ipofisario-

Figura 25.1 Algoritmo diagnostico della disfunzione erettile.



gonadico e, infine, da tutti gli esami diagnostici andrologici specifici che sono necessari per la conferma diagnostica (Fig. 25.1).

Nell'**anamnesi sessuologica** occorre indagare innanzitutto sulla qualità dell'erezione (grado e durata della rigidità, cause che provocano una mancata erezione e circostanze che invece la facilitano, presenza di erezioni notturne e mattutine, capacità di indurre un'erezione con la masturbazione) e, quindi, sulla presenza o assenza di orgasmo, sulla possibilità che il paziente lamenti un'eiaculazione retrograda o una diminuzione della libido. Molto importanti sono i rapporti con la partner, la vita coniugale o i rapporti con la propria famiglia e gli stress del lavoro. Bisogna poi rivolgere l'attenzione alla storia clinica del paziente: scoprire se ha avuto, o ha in quel momento, importanti malattie neurologiche, endocrine o vascolari, se ha subito importanti interventi chirurgici addomino-pelvici, se ha mai fatto uso di sostanze stupefacenti o di farmaci che alterano la normale funzione sessuale, se fuma sigarette o beve sostanze alcoliche. Esaurita l'anamnesi, occorre visitare il paziente cercando di individuare quei fattori anatomici, vascolari, neurologici o endocrini che possono indurre la disfunzione erettile.

L'**esame obiettivo neurologico** deve mettere in evidenza eventuali sintomi di una disfunzione del tratto piramidale, di una polineuropatia o di una lesione del cono midollare o della coda equina; inoltre, bisogna controllare la funzionalità dei riflessi e, in particolare, l'integrità dell'arco riflesso sacrale attraverso il riflesso bulbocavernoso e il riflesso anale: l'assenza di questi riflessi può indicare un'interruzione dell'arco riflesso a livello del nervo pudendo, che contiene sia le fibre afferenti sia quelle efferenti, oppure nel cono midollare. Dal punto di vista vascolare sono da tenere in considerazione la presenza o meno dei polsi arteriosi nelle comuni sedi di repere, così come la presenza di alterazioni cutanee alle estremità inferiori, segno di lesioni vascolari periferiche.

Infine, un attento **esame obiettivo andrologico** è indispensabile per evidenziare possibili malformazioni dei genitali esterni, la presenza di placche fibrose tipiche della malattia di Peyronie, infezioni quali balaniti o postiti e fimosi.

Dopo avere completato l'esame obiettivo, vanno richiesti gli *esami di routine ematochimici*, con particolare attenzione al profilo ormonale: **LH, FSH, prolattina, testosterone ed estradiolo**. Completati questi esami, se la causa non appare chiara, si farà ricorso agli *esami strumentali specialistici* elencati di seguito.

FARMACO-STIMOLAZIONE INTRACAVERNOSA (FIC)

Viene eseguita in prima istanza per valutare la risposta erettiva successiva alla somministrazione intracavernosa di un farmaco vasoattivo a dosaggio standardizzato e individualizzato. Attualmente il farmaco di prima scelta è la **prostaglandina E₁ (PGE₁)**, che agisce sul meccanismo dell'erezione con una duplice azione: blocco del rilascio di noradrenalina dai terminali adrenergici e stimolazione dell'adenilciclasi con conseguente aumento dell'AMPc. Altri farmaci usati sono la papaverina, la fentolamina o le diverse combinazioni di questi tre farmaci. La qualità della risposta viene valutata con la semplice osservazione abbinata alla palpazione. Il test è estremamente semplice e rapido, poco costoso, minimamente invasivo e quasi indolore. Il risultato dell'esame può essere inficiato da diversi fattori, quali uno stato di tensione emotiva (aumento del tono adrenergico con conseguente mancato rilasciamento della muscolatura liscia del pene) o il fumo di sigaretta prima dell'esame (che favorisce il vasospasmo).

Nel caso in cui il paziente tragga beneficio da questo esame, il medico può proporgli l'autoiniezione a casa, insegnandogli come preparare il farmaco, a quali dosi utilizzarlo, in quale zona del pene iniettarlo e, infine, quali possono essere le possibili complicanze.

ECOCOLOR-DOPPLER PENIENO DINAMICO (ECD-PD)

L'esame viene eseguito sia in condizioni basali (di scarso significato diagnostico), sia in condizioni dinamiche dopo FIC. Tra gli aspetti positivi di questo esame vi sono la non invasività e l'ottima capacità diagnostica per deficit di afflusso arterioso e per lo studio della dinamica vascolare erettiva. Tra quelli negativi vi sono i troppo frequenti falsi positivi per non coordinamento caverno-venoso, dovuti alla necessità di un buon rilasciamento della muscolatura liscia trabecolare. Attualmente questo esame fornisce le più sicure informazioni per la diagnosi di disfunzione erettile su base arteriogenica, ma neanche questa metodica riesce a discriminare tra forme organiche e forme psicogene.

NOCTURNAL PENILE TUMESCENCE (NPT)

È l'esame più utile per distinguere una disfunzione erettile psicogena da una forma organica. È un test molto usato per le sue caratteristiche di non invasività, ripetibilità e confrontabilità e perché consente un'esatta quantificazione della capacità erettiva. Consiste nel registrare gli episodi erettili che avvengono durante il sonno REM; infatti, le alterazioni dell'erezione su base psicogena scompaiono nello stato di sonno REM, a differenza di quelle di natura organica. Purtroppo sono possibili falsi positivi (sonno disturbato, ansia) ed è stato osservato che normali erezioni possono essere presenti anche in pazienti con disfunzione erettile di natura organica.

CAVERNOSOMETRIA E/O CAVERNOSOGRRAFIA

La cavernosometria consiste nel monitoraggio del flusso necessario per indurre e mantenere l'erezione; quindi, fornisce informazioni circa l'integrità del circolo venoso penieno. Per eseguire questo esame bisogna inserire due aghi nei corpi cavernosi, alla base del pene, collegati rispettivamente uno con una pompa che immette soluzione fisiologica eparinizzata a flussi variabili e l'altro con un trasduttore che rileva la pressione all'interno dei corpi cavernosi. La prima risposta che si registra riguarda il flusso necessario per ottenere una valida erezione (*flow inducing erection, FIE*), mentre successivamente si valuta il flusso che serve per mantenerla (*flow maintenance erection, FME*). Durante l'esame occorre stare attenti a non esagerare con il carico idrico, sospendendo eventualmente l'esame per evitare di sovraccaricare il cuore. In questo caso il risultato sarà un'abnorme fuga venosa dai corpi cavernosi. La cavernosografia è un esame radiologico con mezzo di contrasto che fornisce informazioni sulla morfologia dei corpi cavernosi e sulla componente venosa dell'erezione. Questo esame viene eseguito dopo che la cavernosometria ha dimostrato la

presenza di una significativa fuga venosa, in prospettiva di un futuro intervento chirurgico, in quanto mette bene in evidenza i punti anatomici in cui si è instaurata la perdita venosa e che il chirurgo dovrà cercare di chiudere.

ALTRE METODICHE

Biopsia del tessuto cavernoso e della tunica albuginea: eseguita per una valutazione qualitativa e quantitativa delle fibre elastiche del tessuto cavernoso, la cui diminuzione (tipica dell'età) giustificherebbe l'incontinenza dei meccanismi veno-occlusivi. Questo esame è ancora oggi eseguito solo in via sperimentale e non fa quindi parte della routine diagnostica.

- **SPACE** (*single potential analysis of cavernous electric activity*): serve a registrare l'attività elettrica dei corpi cavernosi. Benché promettente e poco costosa, si tratta di una metodica non ancora affidabile in quanto non sono stati chiariti sufficientemente i quadri di normalità e patologia.
- **Elettromiografia:** è utilizzata per evidenziare una dis coordinazione dei corpi cavernosi e, quindi, la presenza di una neuropatia autonoma. Questo esame, con lo studio del nervo pudendo, è quasi sempre inutile. È più utile, talvolta, una consulenza neurologica.
- **Potenziali evocati somatosensoriali corticali:** rappresentano la via d'ingresso sensoriale dal pene, in cui gli stimoli passano attraverso le fibre nervose che decorrono nelle colonne dorsali della corda spinale. Questo esame è utile per un'esatta valutazione della presenza, della localizzazione e della natura di una disfunzione sensoriale afferente del pene nei pazienti con lievi alterazioni negli esami di screening neurologico.

Terapia

La terapia della disfunzione erettile è indirizzata verso la cura delle cause che hanno determinato il deficit e dovrà essere quindi stabilita solo al termine degli esami diagnostici precedentemente esposti, dopo avere escluso l'ipotesi psicogena nel determinismo della patologia.

Nei casi di **disfunzione erettile psicogena**, il paziente e il partner possono essere indirizzati allo specialista psicologo che, attraverso un colloquio, instaura una **terapia comportamentale** (Masters e Johnson), che ha come fine primario l'auto-osservazione e l'autovalutazione durante l'attività sessuale. Il numero di pazienti che riferisce un completo successo è purtroppo basso, sia per la frequente non partecipazione del partner alle sedute sia per il considerevole dispendio di tempo di queste sedute. Per tali motivi, attualmente la terapia d'elezione nei pazienti con disfunzione erettile psicogena è basata su farmaci che si assumono per via orale.

Nei casi di **disfunzione erettile organica** la terapia può essere medica o chirurgica.

I progressi fatti nell'ultimo decennio sulla fisiologia della funzione erettile e sui meccanismi intracellulari alla base dei processi di contrattilità e rilassamento della muscolatura liscia dei corpi cavernosi, hanno dato inizio a una nuova era nella terapia farmacologica della disfunzione erettile con lo sviluppo degli **inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5** (PDE5). Sappiamo che in condizioni fisiologiche, uno dei principali mediatori dell'erezione peniena è rappresentato dall'**ossido nitrico** (NO); questo mediatore viene sintetizzato per conversione della L-Arginina in L-Citrullina in una reazione catalizzata dall'enzima ossido nitrico sintetasi (NOS). Questo neurotrasmettitore viene liberato dalle terminazioni delle fibre nervose non colinergiche non adrenergiche (NANC) presenti all'interno dei corpi cavernosi e dalle cellule endoteliali che rivestono la superficie interna di tutte le strutture vascolari endocavernose. L'ossido nitrico liberato in questo modo diffonde all'interno della fibrocellula muscolare liscia del corpo cavernoso e stimola l'attività dell'enzima guanilato ciclasi che catalizza la reazione intracellulare di conversione del guanosin trifosfato (GTP) in guanosin monofosfato ciclico (cGMP). Il cGMP rappresenta il secondo messaggero della via biochimica dell'erezione peniena e ha funzione di stimolazione della fuoriuscita dello ione calcio dall'interno della fibrocellula muscolare liscia all'ambiente extracellulare con conseguente rilasciamento della stessa fibrocellula muscolare. In condizioni fisiologiche il cGMP è degradato proprio per azione dell'enzima fosfodiesterasi di tipo quinto (PDE 5) la cui attività viene inibita appunto dalle molecole presenti oggi in commercio: **sildenafil citrato**, **vardenafil** e **tadalafil**. Pertanto

l'azione farmacologica di questi inibitori della PDE5, è quella di aumentare i livelli intracellulari di cGMP e di facilitare, in ultima analisi, il rilascio della fibrocellula muscolare liscia del corpo cavernoso che è l'evento cellulare che comporta l'attivazione dei processi di vasodilatazione che conducono all'erezione del pene. Il **sildenafil**, somministrato per via orale ai dosaggi di 25, 50 e 100 mg, viene rapidamente assorbito, raggiungendo una concentrazione plasmatica massima entro trenta minuti dall'assunzione orale a digiuno. Le concentrazioni si riducono in maniera esponenziale, con un'emivita di 3-5 ore. Il vardenafil viene assorbito rapidamente e le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte entro trenta minuti dall'assunzione. La concentrazione plasmatica massima aumenta in maniera lineare e l'emivita è intorno alle 5 ore. **Vardenafil** è disponibile in dosi da 5 mg, 10 mg, e 20 mg. Il **tadalafil** (disponibile in dosi da 10 e 20 mg) offre una farmacocinetica d'azione assolutamente particolare, vista la struttura chimica totalmente differente rispetto al sildenafil e al vardenafil. Il farmaco è rapidamente assorbito dopo la somministrazione orale e presenta un'emivita plasmatica di 17,5 ore, caratteristica che lo differenzia notevolmente rispetto a tutte le altre molecole appartenenti alla stessa categoria farmaceutica: Il tadalafil, a differenza delle precedenti molecole, può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo o alcol. Il suo effetto compare dopo un'ora dall'assunzione e il periodo di risposta si estende fino a 36 ore. Tutte le molecole appartenenti a questa classe farmacologica, potenziano gli effetti ipotensivanti dei nitroderivati per cui ne è controindicato l'uso in pazienti che assumano contemporaneamente tali farmaci. Sono controindicati inoltre in pazienti con pregressa **neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION)**. Devono essere usati con cautela in caso di malattie cardiovascolari e nei soggetti con predisposizione all'erezione prolungata (per es., nell'anemia falciforme, nel mieloma multiplo o nella leucemia). I più comuni effetti indesiderati degli inibitori della PDE5 sono rappresentati da: cefalea transitoria, vampate al volto, rinite, dispepsia, nausea, vomito, lombalgia, disturbi della vista. Questi effetti sono generalmente dose-dipendenti e di intensità da lieve a moderata.

È bene sempre tener presente che il ruolo della terapia medica deve essere principalmente quello di correggere la patologia che ha determinato il deficit erettile: quindi, la **disfunzione erettile endocrina** secondaria a ipogonadismo può essere trattata con successo con l'uso di **ormoni androgeni** (testosterone e derivati), mentre nel caso si sospetti un deficit delle gonadotropine oppure una resistenza all'ormone ipofisario da parte delle cellule di Leydig viene usata la **gonadotropina corionica umana** (hCG), che agisce stimolando la produzione di testosterone e la secrezione da parte dei tubuli. Nei soggetti affetti da adenoma ipofisario prolattino-secrente, oltre a un'eventuale terapia microchirurgica si somministra la **bromocriptina** (agonista della dopamina) per inibire il rilascio di prolattina.

Nei casi di **disfunzione erettile neurologica** la terapia medica è volta a curare le alterazioni a livello centrale o periferico. Le lesioni traumatiche del midollo spinale possono causare una disfunzione erettile diversa a seconda del livello interessato. I pazienti con lesioni cervicali o toraciche riescono quasi sempre ad avere erezioni di tipo riflessogenico, ma sono incapaci di ottenere un'erezione con stimoli erotici di tipo non tattile. I pazienti con lesioni lombari o sacrali, invece, solitamente mancano di erezioni riflessogeniche, ma nel 25% dei casi hanno erezioni psicogene. In questo gruppo di pazienti si utilizza con successo la **farmaco-stimolazione intracavernosa (FIC)**; questa consiste nell'iniettare nei corpi cavernosi sostanze vasoattive come la prostaglandina E1, la fentolamina o il VIP (peptide intestinale vasoattivo), che hanno un duplice effetto: vasodilatatore sul distretto arterioso periferico e vasocostrittore su quello venoso penieno. Questi stessi farmaci, se iniettati per via sistemica, non sono in grado di determinare alcun effetto sull'erezione perché il corpo cavernoso si comporta come una "camera relativamente chiusa" rispetto al grande circolo. Le controindicazioni all'utilizzo della FIC sono la presenza di fibrosi peniena, le gravi coagulopatie e una scarsa o nulla abilità manuale. Le possibili complicanze a breve termine della FIC sono rappresentate dal sanguinamento, dalla formazione di ematomi nella sede dell'iniezione e soprattutto dal priapismo; quest'ultima condizione è una patologia vascolare venosa peniena che consiste in un'erezione prolungata e dolorosa, il cui trattamento può essere farmacologico, con sostanze α -mimetiche (etilefrina, metaraminolo), oppure di drenaggio venoso chirurgico dei corpi cavernosi.

Per quanto riguarda il trattamento dell'**disfunzione erettile vascologenica**, nei casi di lieve flaccidità si può ricorrere alla terapia orale o a quella intracavernosa, con discrete percentuali di successo. In tutti i casi in cui tali rimedi risultino inefficaci, si può ricorrere al trattamento con dispositivi meccanici o alla chirurgia. Il sistema **Vacuum** è il più comune dei dispositivi meccanici: il suo funzionamento si basa sulla possibilità di

intrappolamento di sangue all'interno dei corpi cavernosi attraverso un sistema a pressione negativa connesso a un cilindro di plastica da collocare sul pene flaccido. Elastici a funzione costringitiva sono generalmente applicati alla base del pene per impedire il deflusso ematico e mantenere la tumescenza. Il limite principale di questo dispositivo è la poca accettabilità da parte del paziente per la sua macchinosità e il suo ingombro.

La terapia chirurgica rappresenta, in definitiva, l'atteggiamento terapeutico più adottato nel campo della patologia peniena vasculogenica. Infatti, nei casi di grave danno vascolare (arterioso o venoso) è possibile offrire al paziente la scelta di una correzione chirurgica che può essere sia di rivascolarizzazione sia protesica.

Da diversi anni si eseguono *interventi microchirurgici di rivascolarizzazione del pene*. I risultati non sono molto buoni nonostante le numerose tecniche utilizzate. Per questo motivo si cerca di selezionare i pazienti da operare con la massima rigosità, preferendo soggetti giovani, non fumatori e/o bevitori, privi di altre patologie associate. Le tecniche di rivascolarizzazione più usate sono:

- l'anastomosi tra l'arteria epigastrica inferiore e l'arteria dorsale del pene nelle forme da ipoafflusso arterioso;
- l'arterializzazione della vena dorsale profonda del pene, per ostacolare lo scarico venoso, nei casi di incompetenza dello scarico venoso;
- l'impianto endocavernoso di protesi nei casi in cui non è stato possibile risolvere in qualsiasi altra maniera l'incompetenza erettile del pene.

L'*impianto di protesi peniena* è un trattamento con il carattere dell'irreversibilità, nel senso che se il paziente lo desidera si può procedere all'espianto della protesi ed eventualmente sostituirla con un altro tipo, ma non si può pensare di riacquistare la funzionalità (anche se ridotta) presente prima dell'impianto, perché i cilindri inseriti all'interno dei corpi cavernosi avranno già distrutto il normale tessuto erettile in maniera irreversibile. Occasionali buoni risultati dopo l'espianto potranno essere ottenuti con l'uso del *Vacuum device*. Le protesi peniene reperibili oggi in commercio sono circa una decina e differiscono tra loro sia per il materiale sia per il funzionamento. Fondamentalmente sono di due tipi: *malleabili e idrauliche* (o gonfiabili). Le prime sono di più facile uso e presentano un minore rischio di rottura, sebbene abbiano una scarsa resa estetica associata a un maggior rischio di erosione dei tessuti circostanti, con protrusione della protesi stessa. I dispositivi idraulici, composti da due cilindri espandibili, un serbatoio e una pompa ad azionamento manuale, garantiscono ottimi risultati sia estetici sia funzionali e sono il tipo di protesi attualmente più diffuso. In definitiva, sebbene le moderne tecnologie contribuiscano a rendere sempre più sofisticate e affidabili le protesi peniene, non si può ancora affermare che esiste una protesi ideale. È quindi importante scegliere quella specifica per ogni singolo paziente, informandolo sulle possibili complicanze e sottoponendolo a un attento controllo ambulatoriale.

DISFUNZIONE ERETTILE

Definizione

Incapacità costante di ottenere e/o mantenere un'erezione valida del pene tale da permettere la sua penetrazione in vagina e un rapporto sessuale soddisfacente.

Eziologia

Psicogena, vascolare, neurologica, endocrina, metabolica, locale.

Diagnosi

Anamnesi + esame obiettivo.

Profilo ormonale: FSH, LH, testosterone, prolattina.

Diagnostica strumentale: ecocolor-Doppler penieno dinamico, NPT test, cavernosometria/grafia, SPACE.

Terapia

Psicoterapia, terapia medica e ormonale, FIC, Vacuum, rivascolarizzazione chirurgica, impianto di protesi.

DISTURBO DELL'IDENTITÀ DI GENERE

Definizione ed epidemiologia

Il termine *transessualismo* è apparso per la prima volta come entità nosologica nel 1980 nella terza edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei disturbi mentali dell'Associazione Americana di Psichiatria (DSM-III). Nella quarta edizione di questo manuale (DSM-IV) l'utilizzo di questo termine è stato abbandonato e sostituito con quello di *Disturbo dell'Identità di Genere* (DIG).

Il DIG, detto anche *disforia di genere*, rappresenta una condizione psicopatologica caratterizzata da una forte e persistente identificazione nel sesso opposto a quello biologico, dal desiderio di vivere nel ruolo dell'altro sesso e di essere riconosciuti dalla società come appartenenti a tale genere. Tale condizione si manifesta con malessere e disagio profondo nei confronti delle caratteristiche sessuali del proprio corpo, sentito come estraneo; lo stesso senso di estraneità viene provato per i comportamenti e gli atteggiamenti che sono tipici del proprio sesso, all'interno del quale il soggetto non si riconosce.

La figura del transessuale va differenziata da quella dell'omosessuale e da quella del travestito. Nell'omosessualità e nel travestitismo si riscontrano problematiche differenti: nel primo caso infatti l'individuo presenta dei comportamenti tipici del sesso opposto ma non desidera appartenervi (disturbo di orientamento) mentre nel secondo caso è presente solo il piacere di apparire dell'altro sesso senza volere acquisire l'identità fenotipica del genere opposto (disturbo di ruolo).

Da un punto di vista epidemiologico il fenomeno risulta essere ubiquitario nonostante non sia sempre possibile quantificarlo. Secondo il DSM-IV, il DIG presenta una prevalenza di 1 caso su 12000 maschi e di 1 caso su 100000 femmine. Il disturbo è più frequente nella forma andro-ginoide con un rapporto di 3:1.

Eziologia

Negli ultimi anni la conoscenza del processo di acquisizione dell'identità di genere, si è notevolmente arricchita di nuovi dati che hanno contribuito alla formulazione di diverse teorie patogenetiche circa lo sviluppo del DIG. Attualmente è possibile distinguere due principali gruppi di ipotesi eziopatogenetiche: le *ipotesi psicodinamiche-relazionali* e le *ipotesi neurobiologiche*.

Le ipotesi psicodinamiche-relazionali danno estrema importanza al rapporto con i genitori che risulta, secondo alcuni Autori, di fondamentale importanza per lo sviluppo dell'identità sessuale. Fondamentali risulterebbero l'identificazione con il genitore del proprio sesso e la complementazione con quello di sesso opposto. Nel caso del *transessualismo andro-ginoide* (*male to female*, M-to-F) la figura materna agirebbe frustrando ogni tentativo del figlio maschio di affermare una propria identità. Alla base del *transessualismo gino-androide* (*female to male*, F-to-M), invece, vi sarebbe la presenza di una madre anaffettiva, incapace di apprezzare la femminilità della figlia. In definitiva la figura materna in entrambi le situazioni avrebbe un'elevata responsabilità nella femminilizzazione del figlio maschio e nella mascolinizzazione della figlia femmina.

Le ipotesi neurobiologiche hanno focalizzato l'attenzione sull'esistenza di alcune alterazioni di tipo morfologico e/o funzionale a carico del sistema nervoso centrale, in grado di rendere le strutture implicate nello sviluppo dell'identità di genere discordanti rispetto al sesso anatomico.

Queste ricerche sono orientate principalmente in tre direzioni:

1. studio delle alterazioni dell'assetto cromosomico;
2. studio delle alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisario;
3. studio del dimorfismo sessuale del cervello.

A livello cerebrale sono stati identificati alcuni *nuclei sessualmente dimorfici* la cui attività potrebbe essere correlata con lo sviluppo di un determinato orientamento sessuale. In particolare ricordiamo le seguenti aree cerebrali principalmente localizzate a livello ipotalamico:

- il nucleo basale della stria terminale (*bed nucleus of the stria terminalis*, BST);

- il nucleo sessualmente differenziato dell'area preottica (*sexually dimorphic nucleus of the preoptic area*, SDN-POA);
- i nuclei interstiziali dell'ipotalamo anteriore (*interstitial nucleus of the anterior hypothalamus*, INAH-2 e INAH-3);
- il nucleo soprachiasmatico (*suprachiasmatic nucleus*, SCN).

Diagnosi e terapia ormonale

Un soggetto che si presenta per un presunto DIG deve iniziare un percorso, che la *World Professional Association for Transgender Health* (WPATH, prima chiamata *Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association*-HBIGDA) ha cercato di impostare definendo i criteri minimi di trattamento e ponendo le basi per un team basato su multidisciplinarietà e integrazione tra le diverse figure professionali.

Il percorso terapeutico vede nell'urologo l'ultima figura professionale interessata in ordine cronologico: la conversione di sesso, infatti, chiama in causa in un primo momento lo psichiatra, successivamente l'endocrinologo e, al termine del percorso di preparazione all'intervento, il chirurgo plastico e/o l'urologo.

Lo psichiatra è il primo specialista che interviene e ha il compito di valutare se l'individuo presenti una psicosi delirante o se realmente si tratti di DIG. Secondo il DSM-IV, i criteri diagnostici per identificare il disturbo dell'identità di genere sono i seguenti:

1. il soggetto si identifica in maniera intensa e persistente con individui di sesso opposto (a quello anagrafico);
2. questa identificazione non deve essere semplicemente un desiderio di qualche presunto vantaggio culturale derivante dall'appartenenza al sesso opposto (a quello anagrafico);
3. deve esserci l'evidenza di una condizione di malessere persistente o di estraneità riguardo al proprio sesso anagrafico;
4. l'individuo non deve presentare una condizione di intersessualità (per es., sindrome di insensibilità agli androgeni o iperplasia surrenale congenita);
5. deve esserci un disagio clinicamente significativo o compromissione in ambito sociale, lavorativo e nelle relazioni interpersonali.

Una volta posta diagnosi di Disturbo dell'Identità di Genere il paziente, sempre affiancato dalla figura dello psichiatra, prosegue nel suo iter di preparazione all'intervento. In questo arco di tempo il transessuale viene seguito da un endocrinologo che segue il paziente da un punto di vista internistico al fine di escludere eventuali patologie responsabili del disturbo. Nel caso in cui queste non siano presenti, egli attua una terapia ormonale che contribuisce a modificare i tratti fisionomici dell'individuo. Nel caso dell'adeguamento F-to-M i risultati si ottengono con il solo testosterone mentre nell'adeguamento M-to-F è necessario aggiungere alla terapia estrogenica un farmaco antiandrogeno. Durante questo periodo il paziente può intraprendere il *Real Life Test* o *Test di vita reale* che consiste in un'esperienza di vita nel ruolo adeguato al genere scelto. Questa fase risulta fondamentale in quanto successivamente l'atto chirurgico determinerà delle modificazioni irreversibili e di forte impatto psicologico di cui bisogna essere completamente coscienti e convinti. Il chirurgo, a partire da questo momento, completerà l'adeguamento dell'aspetto del paziente con le caratteristiche fisiche desiderate. L'iter che porterà all'adeguamento chirurgico delle caratteristiche sessuali primarie, non dovrebbe avere una durata inferiore ai due anni.

È bene ricordare che in Italia, il provvedimento che regola il procedimento di riattribuzione di sesso è stato promulgato nel 1982 (legge n. 164 del 14.04.82). Tranne casi particolari in cui risulti una specifica autorizzazione da parte del Tribunale dei Minori, l'autorizzazione alla riattribuzione di sesso può essere concessa solo a quanti abbiano raggiunto la maggiore età.

Prima della promulgazione di questa legge le procedure medico-chirurgiche finalizzate al cambiamento di sesso erano illegali. Con la legge, è stato sancito che il trattamento medico-chirurgico è possibile, ma deve risultare necessario ed essere autorizzato con sentenza. La legge ha avuto inoltre un carattere "sanatorio", legittimando situazioni di fatto già esistenti al momento della sua promulgazione.

Aspetti chirurgici

I desideri espressi in caso di **conversione andro-ginoide** (M-to-F) riguardano essenzialmente l'aspetto estetico e la sensibilità delle zone erogene mentre, in caso di conversione gino-androide (F-to-M), le richieste e preoccupazioni dei pazienti sono maggiori. Esse sono rivolte non solo all'aspetto estetico del fallo, spesso non congruo con quello reale di un pene e/o idealizzato dal paziente, ma anche alla possibilità di potere urinare bene e in piedi e di poter avere una rigidità sufficiente per effettuare rapporti sessuali di tipo penetrativo. Sicuramente la procedura chirurgica che soddisfa maggiormente le aspettative dei pazienti è quella di conversione M-to-F mentre la conversione F-to-M è gravata da maggiori complicazioni e da risultati spesso meno soddisfacenti.

Nel caso della conversione andro-ginoide, l'intervento è caratterizzato da una fase demolitiva in cui si rimuovono i testicoli e il pene e da una seconda fase in cui si ricava una neovagina tra la prostata e il retto utilizzando la cute del pene e dello scroto per costruire il canale vaginale, e parte del glande per ottenere il neo-clitoride. In questo modo si soddisfa sia l'aspetto estetico sia quello sensoriale grazie alla presenza del neo-clitoride (bisogna ricordare che parte della sensibilità durante l'atto sessuale è assicurata anche dalla prostata che resta in sede). In questo tipo di intervento chirurgico le complicanze possibili sono rappresentate dalla lunghezza e larghezza dell'ostio vaginale e dalla possibile formazione di fistole uretrovaginali.

L'intervento di **conversione gino-androide** è più complesso ed è caratterizzato da più fasi operatorie che da un lato mirano a soddisfare gli aspetti estetici e dall'altro quelli funzionali. Anche in questo caso il primo step è rappresentato dalla fase demolitiva in cui vengono effettuate una isterectomia totale e annessiectomia per via addominale e, successivamente, si procede con gli interventi di ricostruzione del fallo e dello scroto. Con l'intervento di falloplastica si ricrea una struttura cilindrica simile a un pene, si ricostruisce la via urinaria terminale e si inserisce una protesi per rendere rigido il fallo al momento del rapporto sessuale. La costruzione dello scroto viene effettuata ricavando delle cavità a partire dalle grandi labbra e inserendovi due protesi testicolari.

Attualmente le tecniche chirurgiche a disposizione dell'urologo per la costruzione del fallo in caso di conversione gino-androide sono tre: la **metaoidoplastica**, la **falloplastica con lembo peduncolato** e la **falloplastica con innesti liberi**. La metaoidoplastica è consigliabile in quei pazienti il cui unico desiderio sia urinare in piedi. Questo intervento richiede una unica seduta operatoria ed è il meno traumatico per il paziente. Si procede liberando l'incordatura alla base del clitoride al fine di rendere l'uretra più lunga e avanzata e si pratica una incisione a W a livello sopraclitorideo per esporre totalmente il clitoride ipertrofico e quindi ottenere un micropene. La falloplastica con lembo peduncolato al contrario della precedente rappresenta una tecnica che assicura risultati soddisfacenti sia dal punto di vista estetico che funzionale ma rappresenta una tecnica più complessa. La tecnica ideata da Pryor prevede la realizzazione di un fallo a partire da un lembo di tessuto cutaneo e sottocutaneo ricavato dalla parete addominale posta all'apice del clitoride. L'uretra viene realizzata a partire dalla mucosa delle grandi labbra che viene tubularizzata mentre il clitoride viene risparmiato per essere incorporato nel neofallo e garantire quindi una certa sensibilità erogena. In un secondo momento si procederà con l'impianto di protesi a livello del pene e dello scroto. Le complicanze derivate da questo tipo di intervento sono dovute essenzialmente alla neouretra in cui spesso si osservano fistole e stenosi che rappresentano il 90% delle complicanze a seguito di falloplastica. Queste complicanze possono essere evitate utilizzando lembi di mucosa buccale per il confezionamento della neouretra. Nei restanti casi le complicanze sono causate dalle protesi peniene impiantate che a causa della consistenza poco robusta del neofallo possono facilmente causarne erosioni oltre a poter causare infezioni. Al fine di sopperire a questi inconvenienti attualmente si utilizzano protesi gonfiabili a tre componenti avvolte da protesi vascolari di Dacron. In un numero inferiore di casi invece l'impianto protesico non risulta necessario poiché la cicatrice chirurgica ottenuta alla base del neofallo, come uno pseudo-ligamento sospenditore del pene, conferisce una rigidità tale da consentire rapporti sessuali. Una terza tecnica ampiamente utilizzata è la falloplastica con lembo libero che garantisce un ottimo risultato. In questo caso viene utilizzato un lembo di tessuto cutaneo dell'avambraccio per creare il neofallo e la neouretra. La sensibilità erogena in questo caso è garantita da anastomosi con il nervo clitorideo. Il prezzo da pagare da parte del paziente nel caso in cui venga utilizzata tale tecnica è la presenza di una evidente cicatrice a livello dell'avambraccio.

In conclusione le tecniche disponibili attualmente garantiscono risultati soddisfacenti e vari a seconda delle esigenze espresse dal paziente. Le complicazioni che precedentemente rappresentavano un notevole ostacolo al successo di tali interventi oggi possono essere controllate utilizzando protesi e nuove tecniche chirurgiche quali l'utilizzo della mucosa buccale per il confezionamento della neouretra.

VESCICA NEUROLOGICA

G.A. Saracino, R. Peschechera, G. Pace

INTRODUZIONE

La vescica e l'uretra, la continenza urinaria e la minzione sono comunemente ritenuti organi e fenomeni tra loro separati. In realtà, sia i due organi sia le loro espressioni funzionali costituiscono un'unità in cui le strutture anatomiche sono funzionalmente armonizzate dal sistema nervoso mediante la modulazione sensitiva e motoria integrata a livelli differenti: archi riflessi semplici, integrazione midollare, bulbare e corticale. Tale modulazione assicura il corretto ciclo minzionale: riempimento vescicale a bassa pressione, assenza di fughe involontarie di urina, minzione volontaria a bassa pressione con flusso elevato, svuotamento completo.

La vescica neurologica o, più propriamente, le *disfunzioni vescico-sfinteriche neurogene* rappresentano i *disturbi della minzione o della continenza che insorgono in pazienti con patologie del sistema nervoso centrale e/o periferico*.

I progressi della neurofisiopatologia hanno reso obsoleta la definizione di *vescica automatica e autonoma*, in quanto riferita esclusivamente alla disfunzione detrusoriale, mentre hanno ampliato il concetto di *vescica bilanciata* (Bors e Comarr, 1971), limitato all'esclusiva valutazione del residuo postminzionale. La definizione di *sistema vescicale a rischio di deterioramento delle vie urinarie superiori*, infatti, correla il residuo postminzionale alle disfunzioni delle basse vie urinarie quali cause di deterioramento delle vie urinarie superiori sino all'insufficienza renale.

Epidemiologia

L'incidenza e la distribuzione della vescica neurologica nella popolazione segue le caratteristiche epidemiologiche delle malattie neurologiche, dato che *qualunque malattia neurologica*, attraverso l'alterazione della struttura e della funzione di centri, vie nervose e nervi periferici *può alterare la funzione vescico-sfinterica*: questo perché la minzione è il risultato dell'integrazione nervosa e neuromuscolare a livelli che vanno dalla corteccia cerebrale agli organi effettori (vescica e uretra). Particolare rilievo epidemiologico rivestono alcune patologie, sia per la loro crescente incidenza, sia per i costi individuali e sociali che comportano: *malattie degenerative* quali le demenze e le malattie demielinizzanti; *patologie vascolari*, quali ictus ed emorragie cerebrali; *lesioni midollari*.

Eziopatogenesi

Il ciclo minzionale è costituito da una fase di riempimento e una di svuotamento.

- **Riempimento:** l'urina si accumula nella vescica a bassa pressione, le contrazioni detrusoriali riflesse vengono inibite, il tono dello sfintere striato e liscio dell'uretra aumenta, il soggetto percepisce la presenza di urina in vescica e un progressivo incremento dello stimolo minzionale, pur mantenendo la capacità di procrastinare la minzione fino al momento in cui questa diventa logisticamente e socialmente fattibile.
- **Svuotamento:** la contrazione del detrusore avviene sotto il controllo della volontà, l'uretra si rilassa e riduce la resistenza al passaggio di urina, lo svuotamento avviene a bassa pressione fino a completa eliminazione dell'urina.

La vescica, nelle 2 componenti epiteliale (urotelio e tonaca mucosa) e muscolare (muscolatura liscia del detrusore) contiene terminazioni sensitive che attraverso fibre A-delta mieliniche e C amieliniche trasportano l'informazione, rispettivamente, sulla distensione della parete vescicale e sul dolore, alle corna posteriori del midollo sacrale S2 S3 S4. Le efferenze motorie sono di 3 tipi: parasimpatiche (mediatore acetilcolina), simpatiche (mediatore adrenalina), somatiche (mediatore acetilcolina), e agiscono sulla contrazione e sul rilassamento del muscolo detrusore, dello sfintere liscio dell'uretra, dello sfintere striato dell'uretra e della muscolatura del pavimento pelvico. Dai centri parasimpatici del midollo sacrale a livello di S2 S3 S4 originano fibre parasimpatiche che terminano nei gangli del plesso pelvico dove origina il II neurone parasimpatico che termina con sinapsi colinergiche a livelli del detrusore. Qui l'acetilcolina rilasciata stimola recettori muscarinici M2 e M3 che determinano la contrazione detrusoriale. L'innervazione adrenergica, origina dai centri simpatici del midollo a livello T12 L1, costituisce sinapsi col II neurone a livelli dei gangli paravertebrali o dei gangli ipogastrici, infine, attraverso il plesso ipogastrico raggiunge la muscolatura liscia del collo vescicale, dell'uretra e della prostata (recettori α) con contrazione della stessa e aumento delle resistenze uretrali, e, in misura molto minore, il detrusore (recettori β) causando il rilassamento. Infine, la muscolatura striata dello sfintere striato dell'uretra è innervata dal nervo pudendo, nervo somatico misto sensitivo e motorio, che origina dal nucleo di Onuf, a livello del midollo sacrale S3.

La minzione viene regolata dall'integrazione dei messaggi afferenti ed efferenti realizzata da centri nervosi del midollo (parasimpatico sacrale S2 3 4, simpatico toraco lombare T12 L1, nucleo di Onuf), del ponte (centro pontino della minzione e centro pontino della continenza), della corteccia frontale.

Neurofisiologia della minzione

L'informazione sulla distensione vescicale raccolta da recettori a livello dell'urotelio e del detrusore, attraverso le fibre sensitive A mieliniche raggiunge il midollo sacrale S2 3 4 (Fig. 26.1). A tale livello si realizza un arco riflesso breve con fibre parasimpatiche efferenti che porterebbe allo svuotamento riflesso a basso volume

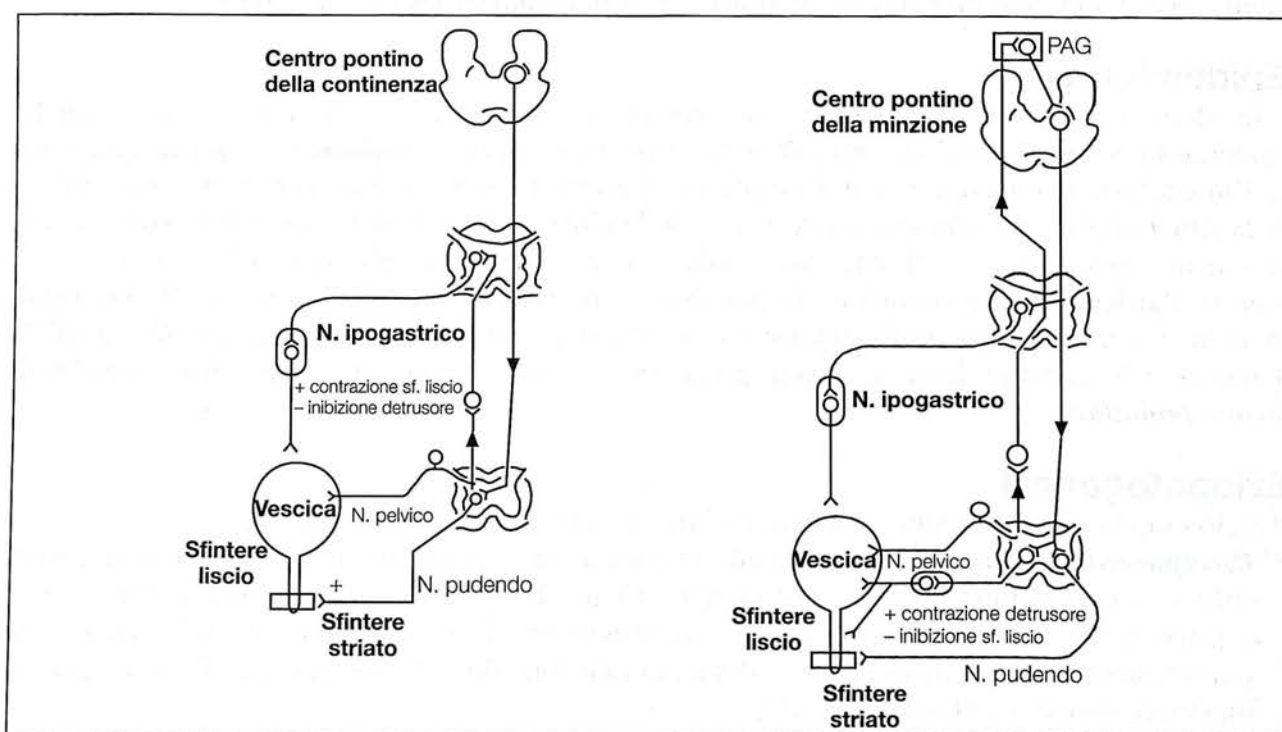


Figura 26.1 Circuiti eccitatori e inibitori centrali e periferici nella fase di riempimento (a sinistra) e di svuotamento (a destra).

(minzione del neonato) se non ci fosse l'attività inibitoria dei centri superiori. Infatti l'afferenza vescicale viaggia anche in direzione ascendente nel midollo spinale fino al centro pontino della continenza, che esercita azione inibitoria discendente sul riflesso minzionale, e che stimola l'attività del nucleo di Onuf e quindi un progressivo aumento del tono dello sfintere striato; dal centro pontino della continenza, l'informazione sulla distensione vescicale diventa cosciente sotto forma di stimolo minzionale raggiungendo la corteccia cerebrale, che a sua volta esercita azione inibitoria sul centro pontino della minzione. La distensione vescicale stimola i centri simpatici, con conseguente incremento dell'attività α adrenergica sul collo vescicale (contrazione) e β adrenergica sul detrusore (rilassamento). Quando il soggetto decide di mingere, la corteccia cessa di esercitare l'inibizione sul centro pontino della minzione, il quale, a sua volta, inibisce il centro della continenza, e invia stimoli eccitatori ai centri sacrali parasimpatici che danno origine ai nervi parasimpatici del plesso pelvico, determinando la contrazione del detrusore. Contestualmente, l'inibizione del nucleo di Onuf a livello di S3, da cui originano le fibre del nervo pudendo, determina il rilassamento dello sfintere uretrale striato. Bradley individuò 4 Loop nervosi regolatori di questo complesso meccanismo:

- **Loop I.** Connessione fra corteccia frontale e nucleo laterale del ponte (centro pontino della minzione): garantisce la minzione volontaria.
- **Loop II.** È costituito da vie ascendenti e discendenti che collegano i centri pontini della continenza e della minzione con i centri sacrali parasimpatici e col nucleo di Onuf: sono alla base dell'inibizione del riflesso minzionale e della minzione sinergica, vale a dire il rilassamento dello sfintere striato dell'uretra contestuale alla contrazione detrusoriale.
- **Loop III.** Connette le fibre afferenti vescicali a livello sacrale col nucleo di Onuf, causando un progressivo incremento del tono dello sfintere striato all'aumento del volume vescicale.
- **Loop IV.** Regola la contrazione volontaria e riflessa dello sfintere striato e del pavimento pelvico.
- **Loop IVa.** Costituito dalla via nervosa che collega la corteccia frontale motoria con il nucleo di Onuf (nervo pudendo).
- **Loop IVb.** Arco riflesso fra l'afferenza propriocettiva (fusi neuromuscolari) dello sfintere striato e del pavimento pelvico e le fibre efferenti motorie.

Correlazione fra livello di lesione e disfunzione vescico-sfinterica

Schematicamente: lesioni sovrapontine determinano perdita del controllo volontario della minzione, che resta tuttavia sinergica e completa (svuotamento completo con rilassamento sfinterico contestuale alla contrazione del detrusore).

- **Lesioni midollari sovrasacrali:** il deficit di collegamento con i centri pontini determina la perdita della sinergia detruso-sfinterica e la perdita dell'inibizione del riflesso minzionale sacrale, con conseguente insorgenza di contrazioni detrusoriali riflesse non inibite e minzione riflessa dissinergica (sfintere striato e/o liscio che durante la minzione si contrae invece di rilassarsi).
- **Lesioni sacrali e dei nervi periferici:** deficit di contrazione del detrusore e dello sfintere striato, con ritenzione urinaria ed eventualmente incontinenza da sforzo.

Classificazione

Le difficoltà classificative nosografiche sono principalmente rappresentate dalla necessità di correlare:

- la sede della lesione neurologica;
- il tipo di lesione: per esempio, per i traumi midollari, se la lesione è completa o incompleta;
- i disturbi funzionali del detrusore, del collo vescicale e dello sfintere striato e, per ciascuno, il riferimento all'attività funzionale sia in fase di continenza sia in fase minzionale.

I criteri classificativi proposti negli anni si sono principalmente basati su:

- sedi **neuroanatomiche** delle lesioni: Bors e Comarr (1971), Gibbons (1976), Bradley (1982);
- tipi di **disfunzione**: McLellan e Lapidès (1969), Krane e Siroky (1979), Wein (1981), standardizzazione della terminologia dell'*International Continence Society* (ICS, 1981).

Tabella 26.1 Classificazione delle disfunzioni vescico-sfinteriche neurogene su base funzionale

Fase di riempimento		Fase di svuotamento
• Funzione vescicale	• Attività:	Normale (Stabile) Iperattivo idiopatico Iperattivo neurogeno
	• Sensibilità:	Normale Aumentata Ridotta Assente
	• Capacità:	Normale Elevata Ridotta
	• Compliance:	Normale Elevata Ridotta
• Funzione uretrale	• Normale	• Normale
	• Non competente	• Aumentata (Ostruzione meccanica o funzionale)

La complessità delle lesioni neurologiche e la capacità di recupero parziale nonché l'insorgenza di circuiti e funzioni vicarie dopo il danno rendono difficile la deduzione del difetto funzionale vescico-sfinterico sulla base del tipo e livello di danno neurologico. Pertanto sul piano clinico-pratico risulta più agevole, secondo la **classificazione dell'ICS** (*International Continence Society*), definire il tipo di disfunzione nel singolo paziente con l'anamnesi, l'esame obiettivo, e specialmente con l'esame urodinamico, determinando la funzione dello sfintere uretrale e del detrusore nelle fasi di riempimento e svuotamento. Viene riportata per esteso la classificazione della *Società Internazionale della Contingenza* (Tab. 26.1).

Quadri clinici

L'unità vescico-uretrale necessita del corretto funzionamento di tutte le sezioni del sistema nervoso sia centrale sia periferico, nelle componenti sensitiva e motoria.

Ogni lesione o sofferenza di una parte qualsiasi del sistema nervoso comporta una variazione funzionale della fase di immagazzinamento delle urine, di svuotamento o di entrambe.

I disturbi funzionali del detrusore nella **fase di immagazzinamento** riguardano la stabilità del detrusore, con l'insorgenza di contrazioni riflesse non volontarie (detrusore iperattivo) che possono causare fuga di urina; la sensibilità vescicale che può risultare aumentata o diminuita fino alla totale assenza di stimolo minzionale; la compliance vescicale, che può risultare alterata nel senso della riduzione della stessa con eccessivo incremento della pressione endovesicale all'aumentare del volume urinario; la capacità vescicale che può essere aumentata o diminuita.

Nella **fase di svuotamento**, che può essere volontaria o spontanea, il detrusore può mostrare contrattilità normale, ridotta o assente.

Per gli **sfinteri** liscio e striato vanno distinte le attività:

- in **fase di continenza**:
 - iperattività;
 - ipoattività o beanza;
- in **fase minzionale**:
 - sinergia con l'attività del detrusore, cioè la corretta apertura per facilitare l'espulsione delle urine;
 - dissinergia, cioè la presenza di contrazioni che si oppongono allo svuotamento.

Per completezza di trattazione, la tabella 26.2 elenca in maniera sintetica **le patologie più comuni dei vari distretti neurologici e le ripercussioni sulle basse vie urinarie**.

Tabella 26.2 Disfunzioni delle basse vie urinarie causate da alcune patologie neurologiche

Patologia	Aspetti urodinamici
LESIONE DEL SNC SOVRASPINALE	
• Malattia cerebrovascolare • Malattia di Parkinson • Demenza senile • Atassia cerebellare • Idrocefalo normoteso • Paralisi cerebrale • Tumori	• IperD, IpoD • IperD, DDS • IperD • IperD • IperD, IpoD • IperD • IperD, IpoD
LESIONI SPINALI	
• Sclerosi multipla • Ernia discale (cervicotoracica) • Ernia discale (lombosacrale) • Mielomeningocele • Agenesia sacrale • Neurolue	• IperD, IpoD, DDS • IperD, DDS • IpoD, IperD • IpoD, IperD, DDS, DSI • IpoD, DSI • IpoD senza sensibilità
NEUROPATIE PERIFERICHE	
• Neuropatia diabetica • Neuropatia alcolica • Neuropatia uremica • Neuropatie virali	• IperD (precoce), IpoD asensitiva (tardiva) • IperD, IpoD con o senza sensibilità • IperD • IpoD con o senza sensibilità

DDS = dissinergia detrusore-sfintere; DSI = deficit sfinteriale intrinseco; IperD = iperattività detrusoriale; IpoD = ipo-contrattilità detrusoriale.

LESIONI DEL SNC SOVRASPINALE

Malattia cerebrovascolare

- **Definizione:** danno del sistema circolatorio cerebrale.
- **Eziopatogenesi:** trombosi, emorragia.
- **Esito:** in fase acuta si pone in evidenza la ritenzione di urine; successivamente si può manifestare urgenza sensitiva e, talvolta, anche motoria. Nei soggetti di sesso maschile la contemporanea presenza di un'ostruzione cervico-uretrale può causare uno scompenso della contrattilità detrusoriale, con riduzione del flusso e aumento del residuo postmizionale.

Demenza

- **Definizione:** atrofia e perdita di sostanza bianca e grigia cerebrale, soprattutto dei lobi frontali.
- **Eziopatogenesi:** sconosciuta.
- **Esito:** incontinenza urinaria, causata dall'iperattività associata all'incapacità di controllare lo sfintere striato o dalla perdita delle funzioni cerebrali superiori che non permette il controllo volontario delle funzioni detruso-sfinteriche.

Tumori cerebrali

- **Definizione:** neoplasie primitive o secondarie. La sintomatologia disfunzionale a carico delle basse vie urinarie si manifesta specialmente nei processi che interessano i lobi frontali.
- **Esito:** iperattività detrusoriale. Le attività dello sfintere striato e liscio sono sinergiche.

Atassia cerebellare

- **Definizione:** degenerazione della corteccia cerebellare.
- **Esito:** incontinenza urinaria da iperattività detrusoriale e sinergia sfinteriale. Talora si osserva la presenza di notevole residuo postmizionale dovuto all'insorgenza di un'ipoattività detrusoriale o a una dissinergia detruso-sfinteriale da concomitante interessamento del midollo spinale.

Idrocefalo normoteso

- **Definizione:** dilatazione dei ventricoli cerebrali con pressione del liquor normale.
- **Esito:** incontinenza urinaria da iperattività detrusoriale con sinergia sfinterica.

Paralisi cerebrale

- **Definizione:** danno non progressivo dell'encefalo, tipico dell'epoca perinatale.
- **Eziopatogenesi:** infettiva o ischemica.
- **Esito:** in genere non sono evidenti disturbi della continenza o della minzione. L'insorgenza, in età adulta, di disturbi dello svuotamento deve far sospettare altre patologie.

Malattia di Parkinson

- **Definizione:** malattia degenerativa dei neuroni pigmentati della *substantia nigra*.
- **Eziopatogenesi:** sconosciuta.
- **Esito:** in genere si riscontra iperattività detrusoriale, a volte associata a dissinergia dello sfintere striato. Nei soggetti di sesso maschile è importante verificare la concomitante presenza di un'ostruzione da ipertrofia prostatica, da cui può avere origine la ritenzione urinaria.

LESIONI MIDOLLARI*Lesioni del midollo spinale sovracrali*

- **Definizione:** lesioni complete o incomplete del midollo spinale.
- **Eziopatogenesi:** ferita da arma da fuoco, traumi, incidenti vascolari, infezioni, fratture vertebrali scomposte.
- **Esito:** le lesioni complete del midollo presentano una fase acuta, definita **shock midollare**, in cui è evidente una ridotta eccitabilità dei segmenti spinali sottolesionali per una durata compresa tra 6 e 12 settimane. La soppressione sia dell'attività somatica sia di quella vegetativa, durante il periodo di shock midollare, causa uno stato di ritenzione urinaria per ipoattività detrusoriale, mentre il tono sfinterico è conservato. Superata la fase acuta, gli esiti dipendono dal livello spinale della lesione e dalla sua demarcazione. Questo tipo di lesioni può essere complicato, specialmente nei casi con interessamento dei segmenti cervicali, dalla **disreflessia autonoma**, una sindrome determinata da iperattività simpatica in risposta a stimoli afferenti dai livelli midollari sottolesionali, come quelli provenienti dal retto e/o dalla vescica a causa di indagini strumentali, cateterizzazioni o sovradistensione vescicale. La sindrome è caratterizzata da crisi ipertensive gravi associate a cefalea intensa, rash cutanei localizzati al volto e al collo e bradicardia significativa. Le lesioni parziali del midollo spinale, in genere, non provocano disturbi funzionali delle basse vie urinarie.

Lesioni del midollo spinale sacrale

- **Definizione:** lesioni complete o incomplete del midollo.
- **Eziopatogenesi:** eventi traumatici con frattura e dislocazione vertebrale, malattie vascolari, malformazioni artero-venose, mielopatie, mieliti, aracnoiditi.
- **Esito:** prima fase di shock spinale, in cui si osserva una depressione dei riflessi tendinei dei distretti governati dai livelli inferiori alla lesione, con conseguente paralisi flaccida di vario grado. In questa fase è presente uno stato di ipoattività detrusoriale con sfintere liscio competente, mentre lo sfintere striato conserva il proprio tono ma non risulta essere controllato volontariamente. Dopo la fase di shock, nelle lesioni complete il detrusore sviluppa con maggiore frequenza un'alta compliance, ma talvolta è possibile osservare anche una diminuzione della compliance. In quest'ultima situazione occorre essere maggiormente attenti al possibile deterioramento delle vie urinarie superiori. Gli sfinteri permangono tonici ma decentralizzati e, pertanto, la minzione avviene con l'impegno del torchio addominale. Nei casi di lesioni incomplete gli esiti funzionali delle basse vie urinarie sono determinati dall'attività delle vie nervose suppletive.

Sclerosi multipla

- **Definizione:** demielinizzazione nervosa focale con prevalente interessamento del midollo cervicale. La malattia ha un andamento progressivo con l'alternanza di fasi acute e di remissione.
- **Eziopatogenesi:** attualmente l'ipotesi maggiormente accreditata è quella autoimmune.
- **Esito:** iperattività detrusoriale associata, nel 30-65% dei casi, a dissinergia dello sfintere striato, mentre lo sfintere liscio è sinergico.

LESIONI DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO

Diabete mellito

- **Definizione:** demielinizzazione segmentaria dei nervi periferici con prevalente interessamento della componente sensitiva.
- **Eziopatogenesi:** iperglicemia di vecchia data o mal controllata.
- **Esito:** la prima manifestazione può essere una ridotta sensibilità della vescica, associata in genere a un'ipo-acontrattilità del detrusore, mentre il tono sfinteriale permane conservato sia in fase di continenza sia in fase minzionale.

Virosi

- **Definizione:** degenerazione dei neuroni dei gangli delle radici posteriori sacrali.
- **Eziopatogenesi:** infezione virale (HSV tipo 2, VZV, EBV, CMV, HIV e altri).
- **Esito:** a distanza di alcuni giorni o qualche settimana dall'insorgenza di sintomi simil-influenzali (tosse, febbre, artralgia, lesioni cutanee), si possono sviluppare un'ipoattività del detrusore e alterazioni della sensibilità che possono condurre alla ritenzione urinaria. L'apparato sfinteriale permane normofunzionante.

Ernia discale

- **Definizione:** compressione delle radici, più comunemente a livello degli spazi intersomatici L4-L5 o L5-S1.
- **Eziopatogenesi:** fenomeni degenerativi del disco intervertebrale con relativa ernia.
- **Esito:** il reperto più comune è l'ipoattività del detrusore e, a causa della normale attività sfinteriale, la minzione avviene con l'impegno del torcchio addominale. Questa modalità di minzione può condurre a un aumento del residuo postminzionale. Tuttavia, l'ernia può inizialmente comportare un'irritazione delle radici nervose con conseguente iperattività detrusoriale.

Chirurgia pelvica

- **Definizione:** lesione del plesso pelvico.
- **Eziopatogenesi:** resezione addomino-perineale, isterectomia radicale.
- **Esito:** l'estensione della lesione e l'entità della successiva reinnervazione rendono proteiforme il quadro clinico. Il primo sintomo è generalmente la ritenzione acuta, associata a vari gradi di alterazione della sensibilità. In seguito si può osservare una persistente ipo-acontrattilità del detrusore associata a ipertono dello sfintere striato.

ALTRE CAUSE NEUROLOGICHE DI DISFUNZIONI VESCICO-SFINTERICHE

Sindrome "frequenza-urgenza"

- **Definizione:** condizione caratterizzata da incontinenza da urgenza o intensa pollachiuria e nicturia.
- **Eziopatogenesi:** alterazione a livello delle afferenze sensitive e, specialmente nel sesso femminile, associazione con ansia o isteria.
- **Esito:** alla valutazione urodinamica questi pazienti possono presentare un'ipersensibilità detrusoriale, oppure instabilità del detrusore associata talvolta a iperattività sfinteriale sia a riposo sia in fase minzionale.

DISTURBI DELLA MINZIONE NEL BAMBINO

Disrafismo

- **Definizione:** malformazione congenita della chiusura della parete dorsale con assenza di saldatura degli archi vertebrali.
- **Esito:** i quadri funzionali sono vari; in genere si pone in evidenza ipoattività del detrusore e/o dissinergia vescico-sfinterica striata.

Agenesia sacrale

- **Definizione:** assenza completa o parziale di uno o più segmenti vertebrali sacrali.
- **Eziopatogenesi:** patologia del processo di ossificazione dei segmenti sacrali durante lo sviluppo fetale. È riportata una maggiore incidenza nei figli di madri diabetiche.
- **Esito:** i deficit neurologici possono dipendere dall'assenza delle radici spinali, dalla compressione o dall'intrappolamento del midollo o delle radici spinali, oppure dalla trazione sul midollo spinale durante l'accrescimento della colonna vertebrale. La sintomatologia neurologica, nei primi anni di vita, può essere assente o subdola, non consentendo una diagnosi precoce. I pazienti, allorquando compaiono i danni neurologici, presentano disfunzioni delle basse vie urinarie correlate all'entità dei danni malformativi.

Enuresi notturna

- **Definizione:** atto minzionale completo e involontario che si compie durante il sonno in bambini di età superiore ai 5 anni. A tale età il 12% dei bambini è affetto da questo problema.
- **Eziopatogenesi:** non è ancora ben chiara, sebbene siano state proposte diverse cause: familiarità, fattori genetici, fattori ormonali, fattori psicologici, malformazioni dell'apparato genitourinario, ritardata maturazione del SNC.
- **Esito:** in genere, instabilità detrusoriale talvolta associata ad alterazioni della sinergia sfinteriale.

Vescica neurogena/non neurogena o sindrome di Hinman

- **Definizione:** condizione caratterizzata da urgenza minzionale sensitiva e motoria, minzioni volontarie difficoltose e intermittenti, infezioni urinarie ricorrenti e attività intestinale irregolare, talvolta con perdite fecali.
- **Eziopatogenesi:** incerta; esclusa una possibile lesione neurologica isolata, si ritiene che possa essere una conseguenza di disturbi dell'apprendimento, spesso correlati a pressioni psicosociali. Secondo alcuni Autori tale sindrome potrebbe anche essere l'espressione del protrarsi della fase di transizione dell'acquisizione del controllo sfinteriale.
- **Esito:** disfunzione caratterizzata da instabilità detrusoriale e incoordinazione vescico-sfinteriale striata.

DISFUNZIONI MINZIONALI PSICOGENE

- **Definizione:** incontinenza o, più frequentemente nel sesso femminile, stati di ritenzione urinaria che insorgono in assenza di un disturbo organico.
- **Eziopatogenesi:** disturbi della sfera psicoemotiva.
- **Esito:** assenza di disturbi funzionali obiettivabili a carico delle basse vie urinarie.

Diagnosi

Di fronte a un *paziente neurologico* con disturbi urinari bisogna rispondere alle seguenti domande:

- quali sintomi accusa e quanto questi sintomi interferiscono sulla qualità di vita;
- quali sono i difetti funzionali a carico del complesso vescico sfinterico;
- se ci sono patologie urologiche associate;
- quali sono le pressioni di riempimento e svuotamento della vescica e se c'è residuo postminzionale;
- qual è il rischio di deterioramento dell'alta via escretrice.

La valutazione dei pazienti con disfunzioni vescico-uretrali neurogene non può prescindere dai passaggi diagnostici elencati di seguito.

- **Anamnesi e valutazione dei disturbi minzionali:** inquadramento delle abitudini minzionali mediante un semplice diario minzionale o questionari di autovalutazione dei disturbi e, nel caso di riferita incontinenza urinaria, esecuzione del *padtest* (test del pannolino). Indagine sistematica e mirata sui LUTS della fase di riempimento e di svuotamento (vedi Cap. 3).
- **Esame obiettivo:** urologico, uroginecologico e neurourologico. Quest'ultimo comprende la valutazione del tono muscolare, della motilità volontaria, dei riflessi e della sensibilità, in particolare dei metameri S2 S3 S4: sensibilità della regione della sella e della superficie posteromediale dell'arto inferiore, tono e contrattilità volontaria dello sfintere anale, riflesso anale (S3-S4) (contrazione anale in risposta alla stimolazione della cute dell'ano; riflesso bulbo cavernoso (S3-S4) (contrazione dell'ano in risposta alla stimolazione del clitoride o del glande); riflesso della tosse (contrazione dell'ano in risposta ai colpi di tosse (integrità dei mielomeri D6-D12 e sacrali).
- **Valutazione del residuo postminzionale:** questo parametro, in passato unico indice prognostico di uno stato disfunzionale delle basse vie urinarie, è considerato significativo quando supera il 15% del volume minto. L'incremento o la riduzione del residuo rispetto alla valutazione iniziale sono indicativi di peggioramento o miglioramento del quadro funzionale in corso di terapia.
- **Esami ecografici o radiologici standard:** come l'urografia endovenosa, la cistouretrografia minzionale, la TC, la RM o altri, seguendo gli iter diagnostici comunemente in uso in base alla patologia neurologica o urologica presente.
- **Esami morfologici e/o funzionali:** quali la valutazione urodinamica e test neurofisiologici.

Particolarmente importante ai fini della sopravvivenza stessa del paziente è la valutazione del rischio di deterioramento dell'alta via escrettrice e della funzione renale. La presenza di contrazioni detrusoriali non inibite, la riduzione della compliance vescicale, l'insorgenza di residuo postminzionale, causando elevate pressioni endovesicali, possono rendere più difficoltoso il passaggio del bolo urinario dagli ureteri alla vescica, con sviluppo di idronefrosi e deterioramento della funzione renale. Tale quadro viene complicato dall'insorgenza di reflusso vescico-ureterale e pielonefriti ascendenti. Per tali motivi la causa maggiore di morte dei pazienti mielolesi, prima dello sviluppo delle moderne tecniche di riabilitazione con cateterismo intermittente, era l'infezione urinaria complicata e l'insufficienza renale. Il rischio di deterioramento della funzione renale è significativamente più elevato quando nella vescica si sviluppano pressioni superiori a 40 cmH₂O.

Di seguito vengono descritti più in dettaglio gli **esami morfologici e/o funzionali**, fondamentali nel definire un disturbo neurogeno vescico-sfinteriale.

VALUTAZIONE URODINAMICA

La valutazione urodinamica costituisce la base dell'inquadramento dei disturbi funzionali dell'unità vescico-uretrale. Essa comprende: **uroflussometria**, **cistomanometria** con misurazione contemporanea della pressione endoaddominale, **studio flusso/pressione**, valutazione dell'**elettromiografia perineale** associata alla cistomanometria e/o allo studio flusso/pressione, **profilo pressorio uretrale**. Tali indagini possono essere eseguite utilizzando anche un apparato ecografico o radiologico (videourodinamica), che consente la contemporanea registrazione dello studio morfologico del distretto vescico-sfinterico durante le fasi di riempimento e di svuotamento. Le modalità di esecuzione e le finalità di questi esami sono illustrate nel capitolo 3.

VALUTAZIONI NEUROUROFISIOLOGICHE

Le valutazioni neurofisiologiche, come l'**elettromiografia**, lo **studio della latenza sacrale e dei potenziali evocati**, sono attualmente da ritenersi un utile ausilio nel perfezionare l'inquadramento diagnostico dei disturbi funzionali delle basse vie urinarie. Anche per questi esami l'*International Continence Society* (ICS, 2002) prevede una standardizzazione terminologica al fine di confrontare

le esperienze tra differenti Autori. La finalità di tali valutazioni è costituita dall'individuazione obiettiva dei livelli della lesione neurologica, sia essa sensitiva o motoria.

Elettromiografia

Lo studio elettromiografico può essere utile per la conferma della denervazione muscolare del pavimento pelvico o per la valutazione della dissinergia tra il detrusore e gli sfinteri. La registrazione dell'attività muscolare può essere eseguita con *metodiche*:

- **di massa**, mediante elettrodi posti sulla cute in vicinanza dell'ano o sonde uretrali che includano una "fascia" di rilevazione a livello sfinteriale o *plug* anali;
- **di attività** della fibra muscolare, attuata con aghi monopolari o bipolari inseriti, in genere, a una distanza di circa 1 cm dal livello dello sfintere anale.

L'esame analizza:

- l'**unità funzionale**, costituita dall'unità motoria (UM), un motoneurone e le fibre muscolari da esso innervate, e dal potenziale di unità motoria (PUM) che esprime la capacità di depolarizzazione delle fibre muscolari innervate da un motoneurone;
- il fenomeno del **reclutamento**, che esprime il concetto di trasmissione del PUM tra UM contigue.

Fisiologicamente la **valutazione elettromiografica dell'apparato sfinteriale dell'uretra** pone in evidenza, a riposo, un'attività elettrica continua che è determinata dalla depolarizzazione di PUM isolati o raggruppati. Questo reperto, al contrario di altri gruppi muscolari volontari, che presentano un silenzio elettrico a riposo, è l'espressione del tono muscolare che garantisce la continenza durante la fase di riempimento vescicale. In fase minzionale, invece, l'attività si riduce notevolmente, esprimendo il rilasciamento del pavimento pelvico che facilita la minzione. Tale comportamento viene definito "sinergia vescico-sfinteriale".

Studio del riflesso sacrale

Lo studio del riflesso sacrale consente la verifica dell'arco sacrale mediante le afferenze e le efferenze del nervo pudendo. La **stimolazione, manuale o elettrica**, della cute del glande o del clitoride evoca una risposta registrabile mediante un elettrodo posto a livello del muscolo bulbocavernoso nell'uomo e a distanza di circa 1 cm dall'orifizio anale nella donna. Tale procedura è effettuata in entrambi i metameri. Va ricordato che a livello dello sfintere anale esiste, fisiologicamente, un'attività elettrica di base, come per lo sfintere striato uretrale, che è invece assente a livello del muscolo bulbocavernoso.

Potenziali evocati

I potenziali evocati consentono una **valutazione dell'integrità delle vie nervose afferenti o efferenti** mediante la registrazione dei potenziali di depolarizzazione conseguenti alla stimolazione dei distretti che si intende valutare funzionalmente.

Pertanto si riconoscono due tipi di valutazione:

- potenziale evocato motorio;
- potenziale evocato somatosensoriale.

La **conduzione motoria**, definita anche **elettro-neurografia** o **potenziale evocato motorio (PEM o MEP)**, consiste nella stimolazione delle fibre motorie di un tronco nervoso e nella registrazione della risposta contrattile delle fibrocellule muscolari del territorio da esso innervato. Il tempo intercorso tra la stimolazione e il primo segno di attività contrattile muscolare definisce la "latenza". Tale metodica, apparentemente di semplice esecuzione, non trova ancora un valido impiego nella valutazione delle basse vie urinarie a causa della difficoltà nella stimolazione delle fibre motorie che innervano il distretto detruso-sfinteriale. Attualmente l'evoluzione tecnologica ha aperto nuove frontiere consentendo l'impiego di stimolatori elettromagnetici in grado di eccitare alcune zone

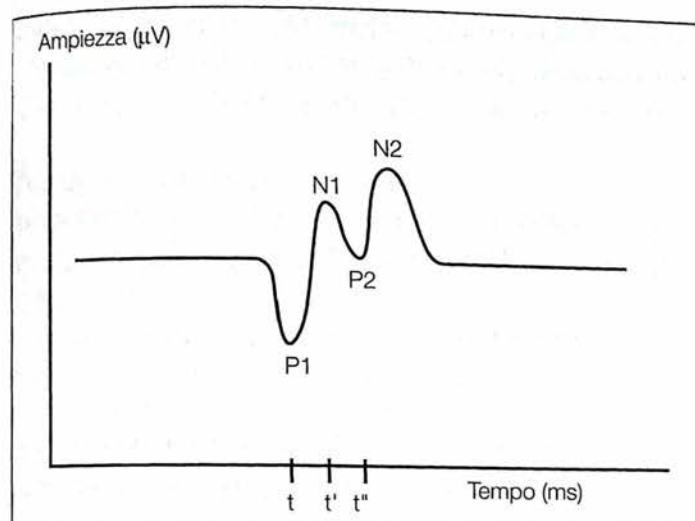


Figura 26.2 Registrazione di un potenziale evocato corticale in un soggetto normale.

motorie della corteccia (c-MEP) con registrazione della contrazione a livello periferico. Tali sviluppi, comunque, necessitano di ulteriori perfezionamenti e pertanto trovano attualmente solo un impiego sperimentale.

I **potenziali evocati somatosensoriali (PESS o SEP)** consentono di valutare l'integrità delle vie nervose afferenti centrali. Anche in questo caso si può valutare il tempo di conduzione, cioè la "latenza", che esprime l'intervallo di tempo tra la stimolazione e l'inizio del primo potenziale corticale (c-SEP) o spinale. Per l'apparato urogenitale la stimolazione del nervo pudendo viene effettuata a livello del clitoride nella donna e del nervo dorsale del pene nell'uomo. La risposta, sotto forma di onda trifasica, con picchi di deflessione positiva (P) e negativa (N) indicati in successione solitamente come P1, N1, P2, N2, viene registrata a livello di un punto posto 2 cm posteriormente al vertice, detto punto "Cz" (Fig. 26.2). Nel caso in cui la latenza dovesse risultare patologica (> 30 ms), è utile valutare il **tempo di conduzione centrale**, inteso come differenza tra le "latenze" dei potenziali evocati spinale e corticale. La determinazione del tempo di conduzione centrale consente, quindi, l'identificazione della sede in cui si verifica il ritardo o l'interruzione dell'impulso.

La necessità, però, di ottenere maggiori dettagli funzionali riguardo alla conduzione nervosa sensitiva viscerale, ha spinto i ricercatori a proporre la **risposta simpatico-cutanea** quale test obiettivo e specifico dell'integrità di queste vie. Tale tecnica necessita, allo stato attuale, di ulteriori approfondimenti.

Terapia

Le disfunzioni neurogene vescico-uretrali possono beneficiare di **terapie urofarmacologiche, uro-riabilitative, mini-invasive o chirurgiche**. Queste terapie possono essere utilizzate singolarmente, in successione o in associazione tra loro secondo un piano che tenga conto:

- del preciso inquadramento clinico-laboratorio e strumentale del paziente;
- della finalità terapeutica rappresentata dalla salvaguardia delle vie urinarie superiori, dal massimo recupero dell'unità vescico-sfinterica in relazione al livello della lesione neurologica e dal reinserimento sociale del paziente.

Inoltre, nella valutazione della strategia terapeutica o nel corso del follow-up bisogna tenere conto di alcune situazioni quali:

- **vescica neurologica complicata**, che fa riferimento non alla presenza o all'assenza delle più comuni complicanze urologiche, bensì a quei fattori funzionali, quali il reflusso vescico-ureterale, la disreflessia autonoma o l'infezione urinaria ricorrente sintomatica, che di per sé condizionano la scelta della strategia terapeutica;

- **complicanze urologiche**, rappresentate da eventi quali l'infezione urinaria non sintomatica o solo saltuariamente sintomatica, la calcolosi urinaria, le infezioni genitali, le fistole urinose o i tumori genitourinari, che non condizionano il comportamento terapeutico specifico.

UROFARMACOLOGIA

L'urofarmacologia ha compiuto, negli ultimi anni, grandi progressi grazie alle acquisizioni in campo neurofisiopatologico. In genere si usa distinguere tra **farmaci ad azione prevalente**:

- sull'attività del detrusore (inibizione oppure stimolazione);
- sull'attività del collo vescicale (inibizione oppure stimolazione);
- sullo sfintere striato (miorilassamento).

Le **categorie di urofarmaci** modificano la funzionalità dei vari distretti interferendo sui meccanismi di sintesi, trasporto, accumulo, inattivazione, degradazione o riaptazione (*reuptake*) dei neurotrasmettitori oppure competendo a livello del legame recettoriale.

Nella tabella 26.3 sono elencati i presidi farmacologici suddivisi per sito di azione prevalente.

Farmaci che riducono l'iperattività detrusoriale

- **Anticolinergici, bloccanti i recettori muscarinici M2 e M3** (ossibutinina, tolterodina, trospio, solifenacina, darifenacina): riducono l'iperattività detrusoriale, probabilmente agendo sulla funzione sensitiva o afferente dell'acetil colina; hanno una blanda azione sulla contrattilità. Effetti collaterali comuni sono la stipsi e la secchezza delle fauci.
- **Miorilassanti** (flavossato): di dubbia efficacia, da provare quando sono controindicati gli anti-muscarinici.
- **Antidepressivi triciclici (imipramina).**

Farmaci che aumentano l'attività dello sfintere uretrale

- **Agonisti α -adrenergici** (fenilpropanolamina, imipramina);
- **inibitori del re-uptake della serotonina** (duloxetina).

Farmaci che riducono l'attività dello sfintere uretrale liscio

- **Farmaci α -antagonisti** (alfuzosina, doxazosina, terazosina, tamsulosina): riducono il tono della muscolatura liscia dell'uretra e della prostata.

Tabella 26.3 Urofarmaci

Farmaci a prevalente azione sul detrusore

- Stimolanti la contrattilità detrusoriale
 - Parasimpaticomimetici (betanecolo)
 - Anticolinesterasici (distigmina)
 - Prostaglandine (PGE_2 endovesicale)
 - Antagonisti degli oppioidi (naloxone)
- Inibenti la contrattilità detrusoriale
 - Anticolinergici (propanetelina, metantelina, emeproprio bromuro)
 - Miorilassanti diretti (flavossato)
 - Miorilassanti diretti con proprietà anticolinergiche (ossibutinina)
 - Calcioantagonisti (nifedipina)
 - Antidepressivi triciclici (imipramina)
 - Inibitori delle prostaglandine (flurbiprofene, indometacina)
 - Capsaicina (deafferentazione farmacologica)

Farmaci a prevalente attività sul collo vescicale

- Stimolanti
 - α -stimolanti (efedrina, fenilpropanolamina)
 - β -bloccanti (propranololo)
 - Estrogeni (favorenti l'attività neuronale e il trofismo della mucosa uretrale)
- Rilassanti
 - α -bloccanti (alfuzosina, terazosina, doxazosina)

Farmaci a prevalente attività sul muscolo striato

- Benzodiazepine
- Baclofene
- Dantrolene

Farmaci che riducono la contrazione dello sfintere striato

- **Diazepam** (miorilassante della muscolatura striata ad azione diretta), **baclofene** (depressore dei motoneuroni e interneuroni spinali).

TECNICHE URORIABILITATIVE

Le tecniche uroriabilitative sono terapie che, opportunamente attuate a seconda dello specifico problema, hanno come obiettivo il miglioramento delle attività vescico-sfinteriali.

Le tecniche più utilizzate sono elencate di seguito.

- **Manovra di Credé**: consiste in una spinta manuale in regione ipogastrica, tale da consentire uno svuotamento vescicale. In associazione si può evocare un riflesso detrusoriale mediante percussione dell'area sovrapubica. Tranne che in alcuni casi selezionati, tale ausilio non è attualmente molto usato.
- **Biofeedback** (BFB): tecnica che, mediante opportuna strumentazione, porta alla percezione corticale ("corticalizzazione") di attività fisiologiche non apprezzabili a livello cosciente in condizioni normali o divenute tali in situazioni patologiche.
- **Cateterismo intermittente**: nei casi in cui l'ipoattività del detrusore e/o l'ostruzione cervico-uretrale funzionale da dissinergia detruso-sfinterica causano un incompleto svuotamento vescicale il cateterismo intermittente "pulito", effettuato dallo stesso soggetto quando possibile, o da assistenti, consente un adeguato svuotamento vescicale, con rischio di infezioni e deterioramento renale molto basso, sicuramente molto inferiore al cateterismo a permanenza, che, per il forte impatto sulla qualità di vita, le infezioni correlate, le complicanze quali calcolosi urinaria e deterioramento della funzione renale, va evitato per quanto possibile.

Tecniche invasive

L'esito di un tardivo riconoscimento o di un non adeguato trattamento dei disturbi neurogeni vescico-sfinteriali può dar luogo a situazioni cliniche in cui è necessario prendere in considerazione *forme terapeutiche invasive*.

Prima tra tutte, sebbene attualmente poco utilizzata, è la **sfinterotomia** che si propone di trasformare la vescica da serbatoio a condotto urinario mediante un'incisione dello sfintere striato attuata per via endoscopica, con la conseguenza di rendere permanentemente incontinente il paziente.

Nei casi in cui la decompensazione delle vie urinarie è avanzata, si attuano **tecniche derivate** delle urine che possono essere eseguite a vario livello:

- **vescicale** (vescicostomia, epicistostomia);
- **ureterale** (ureterocutaneostomia, condotti urinari con interposizione di tratti intestinali quali ileo o colon).

Attualmente, in particolari condizioni, si possono utilizzare tecniche di **ampliamento vescicale** utilizzando segmenti di ileo, colon o stomaco, o **creazioni di reservoir** eterotopici (tasche ileali e/o coliche continenti). Recentemente, l'introduzione della tossina botulinica, infiltrata nel detrusore o nello sfintere striato, ha consentito un efficace trattamento delle iperattività non responsive ai farmaci e della dissinergia striata, ridimensionando l'utilizzo della chirurgia di ampliamento e della sfinterotomia.

Notevole interesse, oggi, sta destando la **terapia neuromodulatoria** mediante impianto di stimolatori (tipo Brindley) in grado di gestire, specie in pazienti con lesione midollare completa, l'attivazione dei circuiti sottolesionali e consentire lo svuotamento vescicale.

In situazioni in cui non sono presenti sezioni complete di midollo, ma vi è solo una disregolazione dei sistemi di armonizzazione dei circuiti di riempimento o di svuotamento vescicale (per es., alcune sindromi da "urgenza/frequenza"), si utilizzano **tecniche di neuromodulazione** che, interferendo con i circuiti neuronali, ristabiliscono un corretto funzionamento delle basse vie urinarie. La neuromodulazione può essere ottenuta con stimolatori interni definitivi collegati alle radici sacrali S3 (neuromodulazione sacrale, NMS), oppure mediante tecniche temporanee, quali cicli di

elettrostimolazione del nervo tibiale (TENS) con ago percutaneo infisso posteriormente al malleolo mediale, collegato a generatore esterno. La tecnica definita **neuromodulazione percutanea**, è attuata mediante l'impianto, prima temporaneo e in seguito definitivo, di neuromodulatori elettromagnetici.

INCONTINENZA URINARIA

G.A. Saracino, G. Pace, F.P. Selvaggi

INTRODUZIONE

Definizione

L'incontinenza urinaria (UI) è definita nel 2002 dall'*International Continence Society* (ICS) come "la perdita involontaria di urine". Tale definizione semplifica quella precedente "perdita involontaria di urina che costituisce un problema igienico e sociale", che, comprendendo anche l'impatto sulla qualità della vita, introduceva un forte elemento di variabile soggettiva.

L'incontinenza, sempre secondo la **classificazione ICS 2002**, può essere vista come:

- sintomo: dato riferito dal paziente nell'anamnesi;
- segno: fuga di urine rilevata nel corso dell'esame obiettivo;
- osservazione urodinamica: rilievo di fuga di urina durante l'esame urodinamico;
- condizione: associazione di dati soggettivi od oggettivi e osservazioni urodinamiche.

Molteplici patologie infiammatorie, litiasiche, neoplastiche delle basse vie urinarie e dell'apparato genitale possono causare tale sintomo. Per la discussione dell'incontinenza come sintomo si rimanda ai capitoli che trattano tali patologie.

In questa sede si concentrerà l'attenzione sull'incontinenza come entità nosologica.

Classificazione

Secondo l'età, si distinguono forme di incontinenza urinaria:

- dell'età adulta;
- dell'anziano;
- pediatrica.

Nell'età adulta e nell'anziano un'ulteriore distinzione va operata secondo il sesso (Tab. 27.1).

Secondo le modalità con cui si manifesta, si distinguono i seguenti tipi di incontinenza (ICS, 2002):

- **Incontinenza da urgenza (*urge urinary incontinence, UII*):** fuga di urina associata al sintomo dell'urgenza (vedi Cap. 3). La UII diventa osservazione urodinamica quando nel corso di un

Tabella 27.1 Classificazione dell'incontinenza secondo età e sesso

Pediatrica	Dell'età matura
• Alterazioni congenite delle vie urinarie • Alterazioni congenite neurologiche • Enuresi notturna	• Femminile • Maschile
	Dell'anziano
	• Femminile • Maschile

Tabella 27.2 Cause di incontinenza continua**Malformative**

- Estrofia vescicale
- Uretere ectopico
- Ureterocele ectopico
- Epispadia

Acquisite

- Fistole (vescicali, ureterali, uretrali)
- Lesioni sfinteriche

Neurologiche

- Congenite (mielomeningocele)
- Acquisite (malattia di Parkinson)

Psichiatriche

- Demenza

esame urodinamico si apprezza fuga di urina in coincidenza di una contrazione detrusoriale non inibita, in assenza di aumento della pressione addominale (*detrusor overactivity incontinence*).

- **Incontinenza da sforzo (*stress urinary incontinence, SUI*)**: fuga di urina causata da aumento della pressione addominale (tosse, starnuto, sollevamento di un peso, salto). La SUI diventa “segno” quando nel corso dell’esame obiettivo, invitando il paziente a tossire o ponzare, si apprezza la fuga di urina; diventa “osservazione urodinamica” quando, nel corso di un esame uro dinamico, si apprezza fuga di urine in coincidenza con un aumento della pressione addominale in assenza di contrazione detrusoriale.
- **Incontinenza mista (*mixed urinary incontinence, MUI*)**: compresenza dei 2 tipi.
- **Incontinenza urinaria da iperafflusso (*overflow incontinence*)**: fuga di urine da una vescica cronicamente sovradistesa da residuo postmizionale abbondante.
- **Incontinenza urinaria continua**: perdita di urine continua non correlata a particolari eventi scatenanti (Tab. 27.2).

Nell’ambito della classificazione ICS si deve ricordare la **Sindrome della Vescica Iperattiva** (*overactive bladder syndrome: OAB*): urgenza minzionale, spesso associata a pollachiuria e nicturia, non secondaria a evidenti patologie organiche delle basse vie urinarie; tale sindrome si definisce “*secca*” (*dry*) se non associata a fuga di urine, “*bagnata*” (*wet*) se associata a fuga di urine.

Di seguito verrà analizzata l’incontinenza maschile e femminile nell’adulto, riservando l’ultimo paragrafo a una trattazione sintetica dell’incontinenza infantile.

Epidemiologia

L’incontinenza urinaria rappresenta un capitolo di patologia urologica di grande interesse per l’impatto sociale ed economico. La prevalenza e l’incidenza nella popolazione generale risultano estremamente variabili, a causa della diversità dei metodi di raccolta dei dati e delle diverse definizioni di incontinenza utilizzate. Le caratteristiche epidemiologiche si differenziano a seconda del sesso e dell’età.

INCONTINENZA ADULTA FEMMINILE

La **prevalenza** dell’incontinenza urinaria nel sesso femminile è elevata (9-69%), aumenta con l’età, presenta 2 picchi, intorno alla menopausa, e nell’età avanzata (Fig. 27.1).

La distribuzione percentuale dei diversi tipi di incontinenza (SUI, UII, MUI) varia nelle diverse fasce di età, con una predominanza delle forme da sforzo nell’età giovanile, e della forma da urgenza o mista nell’età avanzata (Fig. 27.2).

Complessivamente la SUI è più frequente della UII, pur essendo questa la causa principale di ricorso alle cure mediche, per il maggiore impatto sulla qualità di vita.

I **fattori di rischio** sono numerosi: età, gravidanze, parti, menopausa, chirurgia pelvica, in particolare l’isterectomia, obesità, deficit della mobilità, deficit cognitivi, rischi occupazionali, familiarità, malattie neurologiche.

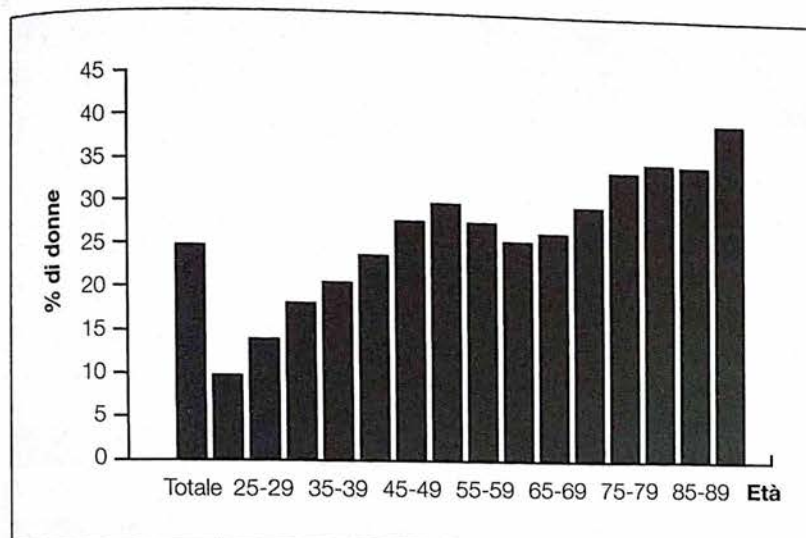


Figura 27.1 Prevalenza complessiva (UI, SUI, MUI) dell'incontinenza urinaria femminile stratificata per età (modificata da: Hannestad Y.S. et al.: The Norwegian EPINCONT Study. *J. Clin. Epidemiol.* 53: 1150; 2000).

Particolare importanza riveste la storia ostetrica, sia per l'azione traumatica diretta sulle strutture muscolo-fasciali del perineo del passaggio del feto, sia per il trauma compressivo prolungato prodotto della testa del bambino sul decorso del nervo pudendo (canale di Alcock), e, quindi, sull'innervazione dello sfintere striato dell'uretra (Fig. 27.3).

INCONTINENZA ADULTA MASCHILE

La **prevalenza** di incontinenza urinaria nel maschio adulto è meno nota, per carenza di studi epidemiologici estesi alla popolazione generale. Rispetto al sesso femminile, l'incontinenza urinaria nel maschio è meno frequente (9-11%), con prevalenza della UI (3,4% dopo i 70 anni) rispetto alla SUI (0,1-0,5%). I **fattori di rischio** comprendono età, malattie neurologiche, deficit cognitivi e della mobilità, ostruzione cervico uretrale e LUTS, interventi chirurgici sulla prostata (adenomec-tomia, TURP, prostatectomia radicale).

Eziopatogenesi

I 2 tipi di incontinenza (SUI, UI) possono associarsi fra loro e con altri sintomi quali l'urgenza e la pollachiuria. I meccanismi fisiopatologici sono in parte distinti, sebbene interagenti (Fig. 27.4). Per chiarezza conviene descriverli separatamente.

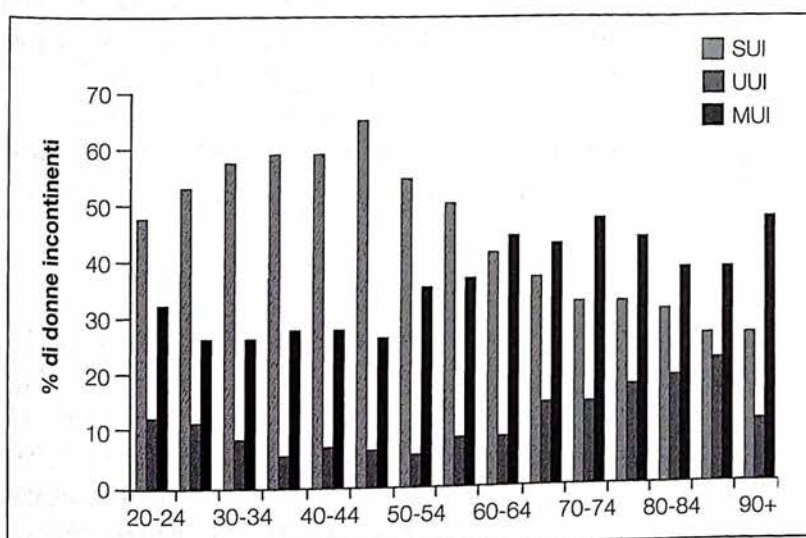


Figura 27.2 Distribuzione percentuale dei 3 tipi di incontinenza (SUI, UI, MUI) nelle diverse fasce di età (modificata da: Hannestad Y.S. et al.: The Norwegian EPINCONT Study. *J. Clin. Epidemiol.* 53: 1150; 2000).

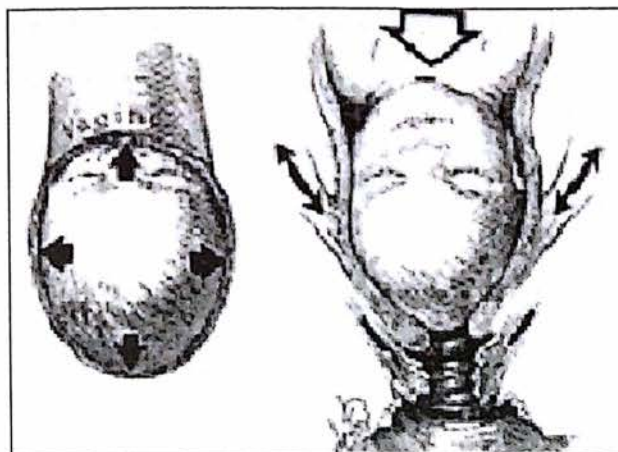


Figura 27.3 Effetto del passaggio della testa del feto nel canale del parto: trauma a carico delle strutture muscolo fasciali del pavimento pelvico (da: Nichols and Randall, *Vaginal Surgery*, 3rd edition, 1989, Baltimore, Williams and Wilkins).



Figura 27.4 Rapporti fra vescica iperattiva, *urge incontinence*, incontinenza da sforzo e mista (modificata da: *Urology* vol. 55, Suppl. May 2000, pag. 2).

FISIOPATOLOGIA DELL'URGENZA E DELL'INCONTINENZA DA URGENZA

Semplificando, l'incapacità della vescica di contenere le urine senza andare incontro a contrazioni detrusoriali involontarie e/o l'eccessiva sensibilità della stessa vescica possono dipendere da **meccanismi neurogeni**, che coinvolgono i circuiti nervosi che regolano la funzione vescica sfinterica, o meccanismi **miogeni**, inerenti la struttura e la funzione del detrusore.

Meccanismi neurogeni

- **Perdita del controllo centrale** (vedi Cap. 26).
- **Aumento delle afferenze periferiche**: diverse situazioni patologiche (infiammazione, ostruzione, prolasso pelvico) possono attivare riflessi brevi sacrali sganciati dall'attività inibitoria del ponte, mediati dall'attivazione anomala delle fibre C, normalmente silenti, a sua volta dovuta dall'iperespressione del *nerve growth factor*, con aumento delle fibre sensitive e conseguente aumento degli impulsi afferenti, e del GAP 43, che incrementa le sinapsi facilitatorie a livello del midollo.
- **Alterazioni della neurotrasmissione** (interazione neurotrasmettitore-recettore): normalmente la contrazione detrusoriale è attivata dai recettori muscarinici M3, mentre gli M2 regolano il rilassamento detrusoriale attraverso l'attivazione del recettore adrenergico β 3. Nella vescica iperattiva neurogena od ostruita o diabetica si è osservato una alterazione della funzione degli M2 nel senso di attivazione della contrazione detrusoriale. È stato individuato un meccanismo ATP dipendente della contrazione detrusoriale che può avere un ruolo importante in condizioni patologiche quali la vescica ipertrofica, la cistite interstiziale, la vescica neurogena o dell'anziano. Infine, diverse molecole, in parte prodotte dalla stessa distensione dell'urotelio, quali ossido nitrico, tachichinine, lo stesso ATP sono coinvolte nella genesi dell'afferenza sensitiva della vescica, e una disregolazione delle stesse potrebbe portare a un eccesso di stimoli afferenti e a una eccessiva risposta efferente.

Meccanismi miogeni

Il detrusore iperattivo, indipendentemente se neurogeno o idiopatico, presenta alterazioni strutturali e funzionali rispetto al detrusore stabile: aumento degli spazi intercellulari, presenza di connessioni intercellulari facilitanti la propagazione dello stimolo, incremento dell'attività contrattile basale intrinseca, che assume un aspetto "tetanico" e non fasico regolare, ipersensibilità alla stimolazione elettrica. Tali alterazioni possono avere origini diverse (invecchiamento del detrusore, ostruzione cervico uretrale, alterazioni dell'innervazione dello stesso) che conducono però a una "via finale comune" con le caratteristiche morfofunzionali descritte.

Fisiopatologia dell'incontinenza da sforzo

L'aumento della pressione addominale tenderebbe a causare fuga di urina dall'uretra mediante "spremitura" della vescica. Se ciò non accade è grazie a 2 tipi di meccanismi: uretrali ed extrauretrali. Tali meccanismi sono in parte differenti nei 2 sessi a causa delle differenze anatomiche del complesso vescico-sfinterico e delle strutture adiacenti.

INCONTINENZA FEMMINILE: MECCANISMI URETRALI

Nella donna l'uretra è costituita, dall'interno all'esterno, da 3 strati.

1. **Mucoso:** la ricca vascolarizzazione e il rivestimento di mucopolisaccaridi che aumenta la tensione superficiale facendo collabire la pareti fanno sì che la mucosa costituisca una sorta di "tappo", che rende "virtuale" il lume uretrale. Le alterazioni del trofismo della mucosa, dovute a ipoestrogenismo o a terapie quali la radioterapia costituiscono fattori causali di incontinenza da sforzo.
2. **Strato muscolare liscio (sfintere liscio dell'uretra):** dotato di tono e contrattilità adrenergica.
3. **Strato muscolare striato (sfintere striato dell'uretra)** (Fig. 27.5): muscolo volontario, particolarmente sviluppato nel tratto medio dell'uretra innervato dal nervo pudendo; costituisce la componente attiva più importante del meccanismo della continenza, con il proprio tono di base, che aumenta progressivamente col riempimento vescicale, con la contrazione riflessa agli improvvisi aumenti della pressione addominale, con la contrazione attiva volontaria. I danni alla struttura o alla funzione del muscolo striato dell'uretra (malattie neurologiche, lesioni del pudendo, lesioni iatrogene) possono causare SUI.

INCONTINENZA FEMMINILE: MECCANISMI EXTRAURETRALI (FIG. 27.6)

L'uretra e il collo vescicale sono sostenuti e stabilizzati da strutture muscolo fasciali: i legamenti pubouretrali, in direzione sagittale, stabilizzano il tratto medio uretrale, impedendo allo stesso di dislocarsi sotto sforzo; i legamenti uretropelvici, che collegano l'uretra alle pareti laterali della pelvi con decorso trasversale, e la parete anteriore della vagina consentono agli aumenti della pressione addominale di trasmettersi all'uretra sostenendola come su un'amaca (Fig. 27.7); il muscolo pubococcigeo, che col proprio tono di base e con la contrazione riflessa e volontaria costituisce una base robusta su cui l'apparato uretrovescicale si stabilizza al momento dello sforzo. La lassità dei legamenti e delle fasce e la debolezza del muscolo pubococcigeo fanno sì che con l'aumento della pressione addominale l'uretra e il collo vescicale si dislochino verso l'esterno della pelvi, riducendo così la capacità dell'uretra di restare chiusa nonostante la "spremitura" che agisce sulla vescica. Secondo la teoria integrale (Petros e Ulmsten) particolare rilievo assumono i legamenti pubouretrali: durante lo sforzo il collo vescicale e l'uretra prossimale ruotano verso il basso, mentre l'uretra media resta

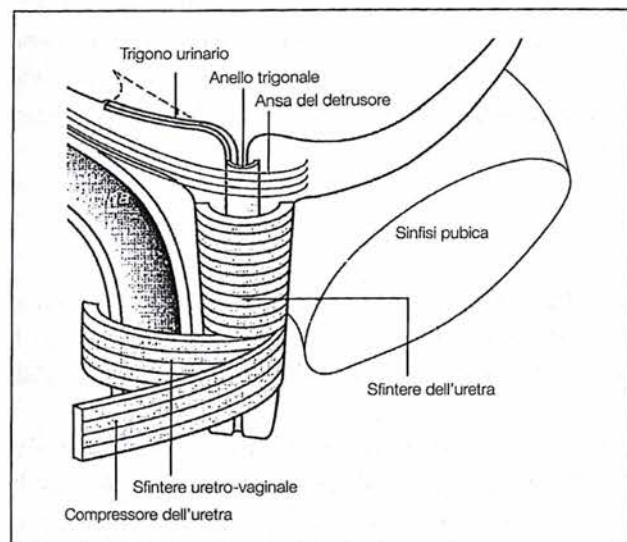


Figura 27.5 Schema dello sfintere striato dell'uretra femminile.

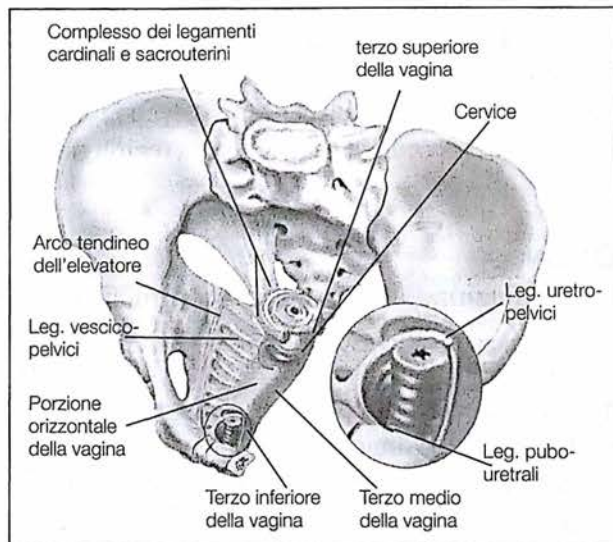


Figura 27.6 Fasce e legamenti della pelvi coinvolti nel meccanismo della continenza.

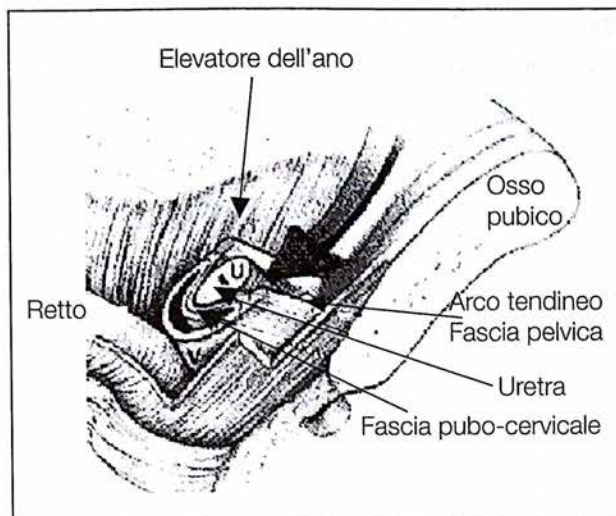


Figura 27.7 La fascia pubococcigea (legamento uretropelvico) si inserisce sull'arco tendineo della fascia pelvica, insieme alla parete anteriore della vagina: effetto "amaca" sull'uretra.

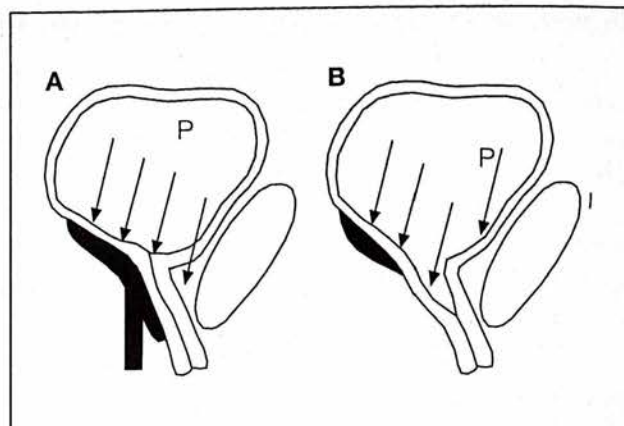


Figura 27.8 (A) La fascia pubocervicale e la parete anteriore della vagina (linea spessa) si oppongono alla dislocazione del collo vescicale e dell'uretra prossimale nonostante l'azione della pressione addominale. (B) La lassità di tali strutture causa l'apertura dell'uretra sotto l'azione della pressione addominale, determinando l'incontinenza.

fissa per l'azione di tali ligamenti, venendosi così a produrre un inginocchiamento fra uretra prossimale e uretra media che impedisce la fuga dell'urina (Fig. 27.8).

Classicamente si distinguono una *incontinenza da sforzo dovuta a deficit sfinterico intrinseco* (SUI da ISD) e una *incontinenza da sforzo causata da alterazioni dei meccanismi di stabilizzazione dell'uretra e del collo vescicale* (SUI da ipermobilità dell'uretra). Tuttavia, i più recenti orientamenti (*International Consensus Incontinence*, 2004) considerano il deficit sfinterico intrinseco *conditio sine qua* non per l'insorgenza di SUI, mentre l'ipermobilità dell'uretra è una concausa, che stresserebbe ulteriormente uno sfintere già deficitario: infatti, è frequente riscontrare ipermobilità dell'uretra senza incontinenza.

INCONTINENZA MASCHILE

La SUI nel maschio è molto rara. Ciò è dovuto all'effetto ostruttivo della prostata, alla lunghezza dell'uretra, alla mancanza di uno iato urogenitale che possa inficiare la stabilità del complesso vescico-sfinterico. La continenza è garantita essenzialmente dallo sfintere uretrale striato che si sviluppa a U aperta all'indietro dall'apice prostatico (estendendosi cranialmente sulla faccia anteriore della prostata e in profondità all'interno dell'apice prostatico stesso) a tutta l'uretra membranosa. Tale struttura fa sì che la continenza persista anche dopo la rimozione della prostata e del cosiddetto sfintere uretrale liscio. Il danno diretto allo sfintere striato o ai suoi nervi (rami del pudendo) ne riducono tono e contrattilità causando la SUI. Nel maschio questa è quasi esclusivamente neurogena o iatrogena (chirurgia della prostata).

DIAGNOSI

La valutazione clinica dell'incontinenza urinaria comprende un'accurata anamnesi, un esame obiettivo con alcune caratteristiche specifiche per il sesso femminile (esame uroginecologico), alcuni esami di laboratorio, esami strumentali. Nella maggior parte dei casi gli esami strumentali non sono necessari per un primo approccio terapeutico.

- **Anamnesi:** vanno indagati i possibili fattori di rischio, descritti nell'epidemiologia, oltre alle eventuali malattie internistiche e neurologiche. Va stabilito il tipo di incontinenza, la durata, la gravità, l'impatto sulla qualità della vita, eventualmente con l'uso di questionari sintomatologici validati. Nei casi di incontinenza mista va chiarito quale dei 2 tipi ha maggiore impatto sulla qualità della vita; infine vanno indagati sistematicamente i LUTS del riempimento e dello svuotamento e gli eventuali disturbi della sessualità.

Utile strumento per disporre di dati oggettivi sulla funzione minzionale è il **diario minzionale**, nel quale il paziente registra l'ora della minzione, il volume urinato, gli episodi di incontinenza, i liquidi assunti. Le informazioni fornite dal diario sono tanto semplici da raccogliere quanto utili nell'orientamento diagnostico e terapeutico: identifica i casi di eccessivo introito di liquidi, di poliuria diurna e/o notturna, misura la capacità funzionale della vescica, quantifica gli episodi di incontinenza.

• **Esame obiettivo nella donna:**

- *Trofismo delle mucose urogenitali*: ricerca di eventuali segni di distrofia ipoestrogenica.
- *Prolasso degli organi pelvici (POP)*: il prolasso degli organi pelvici si associa frequentemente a LUTS e incontinenza urinaria, avendo momenti patogenetici comuni (lassità delle strutture muscolo-fasciali della pelvi e del perineo); il POP, portando a dislocazione di alcuni segmenti delle basse vie urinarie e causando trazione sui peduncoli neurovascolari dell'uretra e della vescica, causa alterazioni sia nella fase di riempimento che in quella dello svuotamento. Il prolasso, a seconda del segmento vaginale interessato, può essere **anteriore** (uretrocele cistocele), **mediano** (isterocele o prolasso uterino, elitrocele, prolasso della cupola nei casi di isterectomia), **posteriore** (rettocele). L'entità del prolasso viene espressa in maniera semiquantitativa nella classificazione di Baden e Walzer (*half way system*), che considera il grado di descensus al massimo sforzo rispetto alla rima imenale (Tab. 27.3).
- *Mobilità dell'uretra (Q-tip test)*: in posizione ginecologica si inserisce un tampone sterile nell'uretra fino al collo vescicale, quindi, invitando la paziente a ponzare, si valuta l'escursione del segmento esterno del tampone in maniera semiquantitativa (<30 grado, 30 gradi, >30 gradi).
- *Stress test*: in ortostatismo e in posizione ginecologica, a vescica piena (250 ml circa) si invita la paziente a ponzare, valutando la fuga di urine (0 = nessuna fuga; 1: gocce; 2 piccolo fiotto; 3: zampillo).
- *Test di contrattilità del muscolo pubococcigeo (PC test)*: con 2 dita in vagina si invita la paziente a contrarre il muscolo pubococcigeo, valutando l'intensità e la durata della contrazione. Attualmente, come appendice dell'esame obiettivo, al fine di quantificare in grammi la perdita di urina si ricorre al *pad test* o "test del pannolino", che viene eseguito secondo lo schema proposto dall'ICS (Tab. 27.4).

- **Esame obiettivo nell'uomo.** Nell'uomo l'esplorazione rettale consente di valutare il tono e la contrattilità dello sfintere anale, nonché le caratteristiche della prostata (vedi Cap. 3). L'esame va completato con la valutazione neurourologica (vedi Cap. 22).

Tabella 27.3 Classificazioni del prolasso urogenitale secondo Baden e Walzer (*half way system*)

Considerando la rima imenale come punto di riferimento, per ciascun segmento (anteriore, mediano, posteriore) si distinguono:

- Grado 0 Posizione normale
- Grado 1 Posizione a metà strada tra quella normale e l'imene
- Grado 2 A livello dell'imene
- Grado 3 Posizione a metà strada tra l'imene e il massimo descensus possibile
- Grado 4 Massimo descensus possibile

Al gruppo dei deficit di tipo posteriore va aggiunto il riscontro di lacerazioni perineali, graduate in riferimento allo sfintere anale:

- Grado 0 Normale o con lacerazione superficiale
- Grado 1 Lacerazione a metà strada rispetto allo sfintere
- Grado 2 Lacerazione che raggiunge lo sfintere senza comprenderlo
- Grado 3 Lacerazione che comprende lo sfintere
- Grado 4 Lacerazione che interessa la mucosa rettale

Da: W.F. Baden, T. Walker: Grading support loss: the Halfway System. In W.F. Baden, T. Walker (eds): *Surgical repair of vaginal defects*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, pp. 13-20, 1992.

Tabella 27.4 Test del pannolino (*pad test*)

Tempo	Procedura
0 min	Applicare un pannolino prepesato
15 min	Bere 500 ml d'acqua, da seduto
30 min	Camminare, salire le scale
45 min	Alzarsi e sedersi per 10 volte consecutive
	Tossire forte per 10 volte
	Saltellare per 1 minuto
	Sollevarre un oggetto da terra per 10 volte
60 min	Lavarsi le mani in acqua fredda per 1 minuto
	Togliere il pannolino e pesarlo
	Calcolare la perdita di urina
	Urinare
	Determinare il volume del mitto

- **Esami di laboratorio e strumentali.** L'esame delle urine, l'urinocoltura, l'esame citologico delle urine, ed eventualmente l'ecografia vescicale consentono di individuare i casi di patologia delle basse vie urinarie quali infezioni, calcolosi, flogosi, neoplasie.

L'inquadramento strumentale dell'incontinenza da sforzo femminile ha subito grandi evoluzioni. La **cistouretrografia minzionale**, finalizzata a definire mobilità e beanza del collo vescicale a riposo e sotto sforzo, era alla base della classificazione (Blavais) e della scelta del tipo di intervento chirurgico da adottare. Attualmente la cistouretrografia non viene più considerata un esame di prima scelta, e la stessa classificazione di Blavais viene meno seguita.

Lo **studio urodinamico** (vedi Cap. 3) va riservato a casi complessi, come i pazienti già trattati chirurgicamente per incontinenza o prolasso, o non responsivi alle terapie conservative e farmacologiche, e ai pazienti da sottoporre a trattamento chirurgico. La funzione detrusoriale viene studiata con la cistomanometria; va ricordato che in circa il 40-50% dei casi di urgenza o *urge incontinence* il detrusore risulta stabile. La funzione uretrale può essere valutata con il Profilo Pressorio Uretrale che però, secondo l'ICS, non fornisce dati predittivi per la scelta della terapia e con il **Valsalva leak point pressure (VLPP)**, vale a dire la determinazione della pressione addominale minima alla quale si osserva la fuga di urine. Mc Guire ha stabilito già nel 1983 che minore è tale pressione, maggiore è il deficit della funzione sfinterica, in particolare per valori del VLPP inferiori a 60 cmH₂O.

Nel maschio con incontinenza urinaria da sforzo può essere utile la uretrocistoscopia, per la valutazione visiva della condizione dello sfintere striato (uretra membranosa chiusa o beante).

Terapia

L'obiettivo della terapia dell'incontinenza urinaria deve essere rivolta a migliorare la qualità di vita del paziente fino a livelli soddisfacenti per il paziente stesso, senza necessariamente aspirare a renderlo completamente "asciutto". Pertanto, per impostare correttamente la terapia occorre valutare l'impatto che l'incontinenza ha sulla qualità di vita del paziente e quali sono le sue aspettative, il tutto attraverso un corretto *counseling* col paziente. Nel caso di incontinenza mista, andrebbe curato il tipo di incontinenza che maggiormente altera la qualità di vita.

Terapia dell'incontinenza da urgenza

La terapia dell'incontinenza da urgenza si basa sui seguenti "steps".

- **Rieducazione minzionale (*bladder retraining*):** partendo dal diario minzionale si invita il paziente a urinare "a tempo", prima che sopraggiunga lo stimolo massimale, prolungando progressivamente nel tempo l'intervallo fra le minzioni; in tal modo il sistema nervoso viene "rieducato" ad aumentare la capacità funzionale della vescica. In caso di eccessivo introito idrico, questo dev'essere ridotto.

- **Fisiokinesiterapia del pavimento pelvico e biofeedback:** di provata efficacia, tale trattamento consente, attraverso l'educazione a una corretta contrazione volontaria del pavimento pelvico, di inibire con meccanismo riflesso lo stimolo minzionale e la contrazione detrusoriale.
 - **Farmacoterapia:** i farmaci utilizzati per il trattamento della vescica iperattiva sono stati descritti nel capitolo sulla vescica neurologica. È importante precisare che tali farmaci (antimuscarinici) sono efficaci anche nei casi di detrusore stabile all'esame urodinamico, probabilmente perché agiscono nella fase di riempimento sulla quota di afferenza sensitiva mediata dall'Ach. Nell'uomo i farmaci α -antagonisti (alfuzosina, doxazosina, terazosina) sono risultati efficaci sia sui LUTS del riempimento che dello svuotamento;
 - la **stimolazione elettrica funzionale** (SEF), che si avvale dell'impiego di elettrodi vaginali o anali, trova le basi teoriche di impiego sull'inibizione delle efferenze pelviche e ipogastriche mediante stimolazione delle afferenze pudende.
- TENS e NMS (vedi capitolo sulla vescica neurologica).**

Terapia dell'incontinenza da sforzo femminile

- **Fisiokinesiterapia del pavimento pelvico:** gli esercizi dei muscoli del pavimento pelvico, producendo aumento del tono basale e maggiore efficacia della contrazione volontaria degli stessi, determinano una migliore funzionalità dello sfintere striato dell'uretra e del muscolo pubococcigeo, nonché una maggiore capacità da parte della paziente di attivare questi muscoli volontariamente prima dello sforzo addominale.
- **Duloxetine:** questo inibitore del re-uptake della serotonina a livello centrale (nucleo di Onuf), causa nella fase di riempimento una maggiore attività del nervo pudendo, e un conseguente aumento del tono dello sfintere uretrale striato. L'efficacia è limitata al periodo di assunzione del farmaco, che peraltro produce effetti collaterali non trascurabili.
- **Bulking uretrale:** l'infiltrazione di sostanze volumizzanti (collagene, silicone, e altre) nella parete uretrale (in genere nella mucosa) produce un effetto ostruttivo con riduzione significativa dell'incontinenza in circa il 50% dei casi. L'efficacia tende a ridursi col tempo.
- **Sling sintetici (rete di polipropilene) medio uretrali "tension free":** da pochi anni, nei casi di incontinenza con uretra mobile, sono entrati nell'uso gli sling posizionati sotto la medio uretra non in tensione, con decorso retropubico o transotturatorio. Tali sling riproducono il meccanismo dei ligamenti pubouretrali o uretropolvici. L'efficacia è elevata (90%) e la procedura è mininvasiva (transvaginale).
- **Chirurgia classica:** la colpo sospensione retropubica secondo Burch e lo sling fasciale pubovaginale oggi vengono utilizzati raramente, essendo stati soppiantati dalle tecniche mininvasive di sling "tension free" e di bulking.

Terapia dell'incontinenza da sforzo maschile

L'efficacia della FKT e del bulking sono risultate ridotte rispetto alla donna. Nelle forme severe la terapia di prima linea è l'impianto di sfintere artificiale.

Incontinenza da rigurgito (iscuria paradossa)

Secondo la standardizzazione della terminologia dell'ICS, "l'incontinenza da rigurgito è ogni perdita involontaria di urine associata a sovradistensione vescicale".

Questa evenienza si verifica in situazioni di ostruzione delle basse vie urinarie in stadio avanzato, o nelle ritenzioni croniche da acontrattilità detrusoriale.

Enuresi

Generalmente con il termine "enuresi" si indica la perdita di urine durante il sonno; per maggiore accuratezza, tuttavia, esso dovrebbe essere sempre seguito dall'aggettivo "notturna". Si distinguono l'enuresi notturna primaria e secondaria, quella asintomatica da quella sintomatica o complicata.

Per enuresi notturna **primaria** si intende la persistenza dell'incontinenza notturna sin dalla nascita, senza alcun periodo di interruzione, mentre **secondaria** viene definita la forma di enuresi

che compare dopo un intervallo di almeno 6 mesi di notti asciutte. L'enuresi *asintomatica* non si associa ad altri sintomi, mentre la *sintomatica* si associa a LUTS diurni quali urgenza, pollachiuria, mitto interrotto. L'*eziopatogenesi* dell'enuresi notturna primaria e secondaria è stata, nel tempo, identificata in varie cause, tra cui l'ereditarietà, i problemi psicologici, i disordini del sonno, il ritardato sviluppo del sistema nervoso centrale, l'instabilità del detrusore, le allergie alimentari, l'alterato metabolismo della serotonina. Questo ampio numero di interpretazioni eziopatologiche dà ragione della complessità e delle difficoltà di inquadramento. Una delle cause più comuni di enuresi primaria è rappresentata dalla carente increzione notturna di ADH (ormone anti-diuretico). Il rapporto tra produzione di urina diurna e notturna risulta di 2:1. Tale rapporto è riconducibile al ritmo circadiano di secrezione dell'ADH, che presenta un incremento notturno. La pulsilità del ritmo circadiano dell'ADH nei pazienti enuretici appare persa, tanto che i livelli mattutini di ormone risultano ridotti rispetto alla popolazione pediatrica non enuretica. Recenti studi, condotti nel Centro in cui operano gli Autori, hanno portato all'individuazione di un'ulteriore causa di enuresi notturna primaria: l'ipercalciuria assorbitiva. L'aumentata eliminazione urinaria di calcio comporta, infatti, un incremento della eliminazione di acqua, con aumento complessivo della quantità di urina che si accumula nella vescica, soprattutto durante la notte.

Bisogna tenere presente che l'enuresi è quasi esclusivo appannaggio dell'età pediatrica al di sopra dei 5 anni di età.

DIAGNOSI

L'inquadramento diagnostico dell'enuresi è basato su:

- *anamnesi ed esame obiettivo*;
- *valutazione laboratoristica ed ecografica* delle vie urinarie;
- *valutazione urodinamica*, in particolare l'uroflussometria, che se patologica può rendere necessaria l'esecuzione della cistomanometria.

TERAPIA

Le opzioni terapeutiche sono costituite da:

- *trattamento farmacologico*; i farmaci comunemente utilizzati sono imipramina, ossibutinina e desmopressina; la loro scelta è condizionata dall'inquadramento diagnostico, tenendo presente che specie l'imipramina e l'ossibutinina possiedono un'azione diretta sulla funzionalità vescicale, mentre la desmopressina, essendo un analogo dell'ADH, agirebbe sul riequilibrio del movimento dell'acqua durante la notte;
- *dieta a basso contenuto di calcio* nei soggetti con ipercalciuria accertata;
- *sistema di allarme* costituito da una suoneria che si attiva quando le urine bagnano il sensore posizionato a livello della mutandina o del lenzuolo. Questo metodo costituisce un trattamento riabilitativo che tende a far prendere coscienza dello stimolo minzionale durante il sonno e, quindi, indurre il piccolo paziente a compiere l'atto minzionale o a inibire lo stimolo alla minzione.

Incontinenza nell'anziano

L'incontinenza nell'anziano, anche se non prevista specificamente nella classificazione ICS, merita alcune considerazioni aggiuntive per l'impatto sociale che comporta.

Nell'età senile, generalmente considerata al di sopra dei 60 anni, la prevalenza dell'incontinenza è più alta che nelle altre fasce di età. Tutti i fattori descritti in questo capitolo possono variamente contribuire a formare un insieme composito su cui si sovrappongono ulteriori problematiche come la demenza, la ridotta mobilità, la clinostasi forzata, concomitanti patologie cardiovascolari e i farmaci assunti per la loro terapia.

Schematicamente può essere utile considerare che *tutte le problematiche dell'anziano possono interferire con uno o più di tre fattori*: capacità vescicale, resistenza uretrale e diuresi.

La *capacità vescicale* tende a diminuire con l'età, principalmente per l'iperattività detrusoriale

correlata a malattie cerebrovascolari o a patologie ostruttive. Bisogna, però, considerare l'influenza sul detrusore di patologie metaboliche o neurologiche, come per esempio il diabete, che ne condizionerebbero la funzionalità verso l'ipo/areflessia.

La **resistenza uretrale** può aumentare per effetto di processi fibrotici, oppure diminuire per ipoestrogenismo o pregressa chirurgia sulle basse vie urinarie.

La **diuresi** può essere alterata dall'assunzione di farmaci, come per esempio i diuretici, che possono comportare un cambiamento non solo quantitativo ma anche della frequenza minzionale. Tipici esempi sono la nicturia e/o l'incontinenza notturna durante terapia con diuretici o digitalici.

L'**inquadramento diagnostico** comprende valutazioni di tipo metabolico, neurologico, cardiologico, sociale e chinesiológico e, in ultimo, del disturbo urinario accusato dal paziente secondo gli schemi già descritti.

La **terapia** deve essere innanzitutto riabilitativa, volta a rimuovere ausili quali il cateterismo a permanenza o i pannetti. Il criterio di guida deve essere la ricerca della continenza o anche dell'ipercontinenza rispetto all'incontinenza o al cateterismo a permanenza. La terapia chirurgica, se necessaria, è da riservare ai casi in cui le condizioni del paziente consentano l'intervento.

INCONTINENZA URINARIA

Definizione

L'incontinenza urinaria (IU) è la perdita involontaria di urina.

Patogenesi

IU di origine detrusoriale: contrazioni involontarie del detrusore che provocano fuga di urine per patologie neurogene o non neurogene.

IU di origine sfinterica: riduzione delle resistenze uretrali per deficit dei meccanismi di continenza.

IU di origine mista: dovuta a momenti patogenetici detrusoriali e sfinteriali.

Quadro clinico

IU da sforzo.

IU da urgenza.

IU mista.

IU da rigurgito.

IU continua.

Diagnosi

Anamnesi e diario minzionale.

Esame obiettivo e test del pannolino.

Esami ecografici.

Valutazione urodinamica.

Terapia

Terapia farmacologica: estrogeni, anticolinergici, benzodiazepine, α -antagonisti, antidepressivi triciclici.

Fisiochinesi ed elettroterapia.

Terapia chirurgica.

2. The second part of the document addresses the challenges of data management in a rapidly changing environment. It highlights the need for flexible and scalable solutions that can adapt to new technologies and evolving business requirements. The author argues that organizations must invest in training and development to ensure that their staff are equipped with the skills necessary to manage complex data sets effectively. Additionally, the text stresses the importance of regular audits and reviews to identify and address any potential issues or vulnerabilities in the data management process.

5. The fifth part of the document concludes by summarizing the key points discussed and offering final recommendations. It reiterates the importance of a holistic approach to data management, one that considers both technical and human factors. The author encourages organizations to embrace a culture of continuous improvement, where data management practices are regularly reviewed and updated to reflect the latest best practices. Finally, the text offers a call to action, urging organizations to take immediate steps to address any identified gaps or weaknesses in their current data management framework.

MALATTIE DEL PENE, DELL'URETRA, DELLO SCROTO, DEL FUNICOLO SPERMATICO E DEL TESTICOLO

C. Bettocchi, P.S. Palazzo, V.D. Ricapito, F.P. Selvaggi

INTRODUZIONE

Questo gruppo di patologie include argomenti che sono stati in parte trattati in altri capitoli del libro; pertanto, si rimanda al capitolo sulle malformazioni delle vie urinarie (Cap. 4) per quanto riguarda le patologie congenite e ai capitoli sull'infertilità (Cap. 20) e sulla disfunzione erettile (Cap. 25) per quanto concerne gli ipogonadismi.

MALATTIE DEL PENE

Le malattie del pene, suddivise in congenite e acquisite, sono elencate nella tabella 28.1.

Priapismo

Si tratta di una condizione di *erezione prolungata* (>4 ore), *dolorosa, non accompagnata da sensazioni di eccitamento e/o di desiderio sessuale*. Patologia rara, è idiopatica nel 60% dei casi, mentre nel 40% dei casi può essere la conseguenza di malattie sistemiche, quali la leucemia, l'anemia a cellule falciformi (Hb S) e le forme avanzate di neoplasie pelviche. È possibile osservare un priapismo in seguito a traumi del pene o nelle fasi iniziali susseguenti a lesioni del midollo spinale, nel qual caso costituisce un segno prognostico sfavorevole ai fini della possibilità di erezioni spontanee future, dopo la risoluzione del periodo di spasticità motoria. In Medio Oriente il priapismo in età pediatrica può essere causato dalla puntura dello scorpione riportata durante la minzione in posizione accovacciata. Il priapismo iatrogeno invece è una rara complicanza della farmacoprotesi con sostanze vasoattive (papaverina, PGE₁).

La *patogenesi* del priapismo non appare del tutto chiara. L'ostruzione del drenaggio venoso costituisce il primo passo del processo che è seguito, a causa dell'aumento della viscosità del sangue, dall'edema interstiziale che fa perdurare il fenomeno e dalla riduzione della P_{O2} con incremento della P_{CO2}.

Il *quadro clinico* è caratterizzato da un'erezione dolorosa e continua che perdura per alcune ore; il glande e il corpo spongioso dell'uretra non appaiono interessati dall'erezione, essendo il processo limitato ai corpi cavernosi.

Tabella 28.1 Malattie del pene (in corsivo sono riportate le patologie trattate in questo capitolo)

Congenite	Acquisite
Apenia	<i>Priapismo</i>
Micro/macropenia	<i>Induratio penis plastica (malattia di La Peyronie)</i>
	<i>Fimosi</i>
	<i>Parafimosi</i>
	<i>Frenulo corto</i>
	<i>Edema del pene</i>

Una **diagnosi** immediata dell'affezione e il suo trattamento precoce sono le uniche possibilità per evitare la comparsa di sequele come l'impotenza, dovuta all'instaurarsi di una fibrosi dei corpi cavernosi.

Il primo passo della **terapia** consiste nell'aspirazione di sangue dai corpi cavernosi con una siringa da 50 ml; successivamente, se lo stato di priapismo persiste, si possono utilizzare sostanze vasocostrittrici (etilefrina 0,5-1 mg); in tal caso è necessario monitorare la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa. Qualora non si ottenga la risoluzione del quadro è necessario ricorrere a metodi più cruenti, come la creazione di una fistola arterovenosa artificiale tra i corpi cavernosi e il corpo spongioso, eseguita tramite l'inserimento di un ago di grosso calibro attraverso il glande (fistola di Winter).

La fistola deve essere mantenuta pervia applicando una pressione esterna sul pene mediante il bracciale di uno sfigmomanometro pediatrico. Qualora anche questo tentativo fallisca, è necessario ricorrere alla creazione chirurgica di uno shunt safenocavernoso per permettere il deflusso del sangue venoso. Queste ultime due modalità di trattamento sono purtroppo gravate da un'alta incidenza di impotenza.

Induratio penis plastica (malattia di La Peyronie)

Si tratta di una rara patologia caratterizzata dalla **formazione di placche di consistenza dura nei corpi cavernosi, a probabile genesi vasolitica**, che deviano l'asse del pene in erezione e si accompagnano, nella fase acuta della malattia (4-6 mesi), a dolore. La malattia può progredire sino a provocare deviazioni tali da impedire la penetrazione vaginale.

La malattia di La Peyronie è stata descritta in associazione alla malattia di Dupuytren, o contrattura dell'aponeurosi palmare, che presenta gli stessi caratteri istologici.

L'**esame del pene** mette in evidenza una o più placche, localizzate più di frequente sul dorso dell'asta, di consistenza duro-fibrosa, indolori nella fase di stabilizzazione della malattia. L'**esame ecografico** può essere completato con l'uso del **color-Doppler associato a farmaco-stimolazione** con PGE₁; in tal modo è possibile valutare obiettivamente il grado della curvatura, la sede e il numero delle placche e l'emodinamica dell'erezione; infatti in alcuni pazienti con *induratio penis plastica* è presente anche una compromissione del distretto vascolare, che determina anche un deficit erettile.

La **terapia medica** risulta scarsamente efficace; le iniezioni all'interno della placca di varie sostanze antiflogistiche si sono dimostrate utili solo nella terapia sintomatica della fase acuta, senza modificare il decorso clinico della malattia. Qualora la deviazione del pene impedisca l'ingresso in vagina, è necessario ricorrere alla **risoluzione chirurgica**; l'intervento più frequentemente eseguito consiste nella formazione di una cicatrice controlaterale alla placca che determina una trazione in senso opposto alla curvatura (Nesbit). Altre tecniche prevedono la rimozione della placca seguita dall'innesco di lembi vascolari o cutanei o di dura madre. Un'altra risoluzione indicata, in particolar modo, quando è contestuale un deficit erettile vasculogenico, prevede il posizionamento di una protesi peniena all'interno dei corpi cavernosi, mediante un'incisione a livello penoscrotale.

Fimosi

Viene così definita l'**impossibilità di retrarre il prepuzio sul glande**. Si può trattare di **forme congenite** o **acquisite**, secondarie a infezioni (balanopostiti) recidivanti. Al di sotto di una fimosi può insorgere un tumore che risulterà scarsamente evidente, per tale motivo diviene imperativa la necessità di un **intervento chirurgico di circoncisione**. Nell'**età pediatrica** una fimosi "vera" è alquanto rara trattandosi, il più delle volte, di un restringimento anulare che consente comunque la retrazione del prepuzio. Nei casi in cui esista una "vera" fimosi nel bambino, questa sarà accompagnata da frenulo corto e da una stenosi del meato uretrale.

Negli **adulti**, più frequentemente diabetici, si associano frequentemente lesioni eritematose, secrezioni purulente o edemi, spesso postinfettivi. Eventuali infezioni vanno trattate prima di ricorrere all'intervento chirurgico di correzione che consiste nella circoncisione.

Parafimosi

È definita quella *condizione di impossibilità a riportare il prepuzio al di sopra del glande*. È dovuta a *infezioni croniche prepuziali*, associate o meno a una fimosi, che determinano la formazione di un anello stenotico che induce la comparsa, dopo restrizione, di edema prepuziale. La *digitopressione sul glande*, riducendone le dimensioni, è generalmente sufficiente a risolvere il quadro. Qualora ciò fallisca, può essere necessario incidere l'anello stenotico.

Frenulo corto

L'*eccessiva brevità del frenulo prepuziale* è anch'essa causa di mancata retrazione del prepuzio stesso. La sezione del frenulo (*frenulectomia*) risolve il quadro clinico.

MALATTIE DEL PENE

Priapismo

Erezione prolungata (superiore alle 4 ore), dolorosa, accompagnata da iperestesia, non associata a eccitamento o desiderio sessuale e che non recede con l'eiaculazione.

Patogenesi: ostruzione del drenaggio venoso, aumentata viscosità del sangue, farmaco-stimolazione con sostanze vasocostrittrici.

Diagnosi: clinica.

Terapia: etilefrina (0,5-1 mg) somministrata direttamente nei corpi cavernosi, fistola arterovenosa artificiale, shunt safenocavernoso.

Induratio penis plastica

Presenza di placche di consistenza dura a livello dei corpi cavernosi.

Diagnosi: ecografica con l'uso dell'ecocolor-Doppler penieno di base e dinamico.

Terapia: posizionamento di protesi o escissione della placca secondo Nesbit.

Fimosi

Impossibilità a retrarre il prepuzio sul glande.

Eziologia: forme congenite e acquisite (secondarie a infezioni).

Terapia: circoncisione.

Parafimosi

Impossibilità a riportare il prepuzio al di sopra del glande.

MALATTIE DELL'URETRA MASCHILE

Le malattie dell'uretra maschile, distinte in congenite e acquisite, sono elencate nella tabella 28.2.

Stenosi del meato uretrale

Si tratta di una patologia frequente nei paesi dove è praticata la circoncisione in età perinatale, che può causare una dermatite reattiva. È possibile osservarla come *sequela di infezioni croniche* (meatite irritativa) o di *meatotomia* eseguita per effettuare procedure chirurgiche transuretrali. La terapia si avvale della dilatazione ed eventualmente dell'incisione e della plastica del meato.

Stenosi dell'uretra

Patologia frequente in qualsiasi fascia di età, sebbene quella più colpita sia la 4^a-6^a decade di vita, come conseguenza di *infezioni croniche* (gonorrea), *traumi esterni o interni* (tentativi di cateterizzazione), *manovre* o *interventi di chirurgia endoscopica transuretrale*. La fibrosi, responsabile della stenosi, coinvolge il corpo spongioso talora in tutto il suo spessore.

Tabella 28.2 Malattie dell'uretra (in corsivo sono riportate le patologie trattate in questo capitolo)

Uretra maschile	Uretra femminile
Congenite • Duplicazione • Stenosi • Valvole uretrali posteriori e anteriori • Fistole uretrorettali o uretrovescicali • Ipospadi • Epispadi Acquisite • Condilomi acuminati • <i>Stenosi del meato</i> • Stenosi	Congenite • Sinechia della vulva Acquisite • Stenosi • Uretrite acuta • <i>Uretrite senile</i> • <i>Diverticoli uretrali</i> • <i>Caruncola uretrale</i> • Prolasso uretrale • Fistole vaginali

La sintomatologia è caratterizzata dai segni dell'ostruzione urinaria, con *diminuzione della forza e del calibro del mitto*. In alcuni casi si osserva la comparsa di *mitto biforcuto o a ventaglio*; eccezionalmente si può osservare ritenzione acuta di urina. Alla palpazione, qualora siano presenti processi infettivi, è possibile rilevare masse parauretrali riferibili ad ascessi.

I *mezzi diagnostici* disponibili sono l'uroflussometria, l'uretrografia, l'ecografia uretrale e l'uretroscopia. La diagnosi differenziale si pone con l'ipertrofia prostatica benigna, il carcinoma prostatico, i carcinomi uretrali e le masse endopelviche.

La *terapia* si avvale, inizialmente, di dilatazioni eseguite con cateteri semirigidi di diametro progressivamente crescente. Se con tale trattamento non si dovesse raggiungere il risultato sperato, si procederà all'uretrotomia interna e, in caso di ulteriore fallimento, alla ricostruzione chirurgica dell'uretra con l'escissione del tratto stenotico.

MALATTIE DELL'URETRA FEMMINILE

Le malattie dell'uretra femminile, distinte in congenite e acquisite, sono elencate nella tabella 28.2.

Uretrite senile

Si tratta di una patologia che insorge generalmente dopo la menopausa come conseguenza dell'ipoestrogenismo. Si manifesta con *disuria*, accompagnata da *sintomi di irritabilità vescicale* e *prurito vulvare*.

La mucosa uretrale appare ipersensibile e arrossata, contrariamente all'epitelio vaginale che è pallido e secco. Con il *test al liquido di Lugol* (soluzione iodata) è possibile mettere in evidenza il minore assorbimento di iodio da parte delle cellule, che caratterizza l'ipoestrogenismo.

Tra le diagnosi differenziali, bisogna considerare il carcinoma epiteliale (carcinoma *in situ*), che spesso si manifesta con prurito vulvare e leucoplachia.

Diverticolite uretrale

Si tratta di una patologia alquanto rara, che si manifesta generalmente in seguito a *traumi secondari al parto* o come conseguenza di *infezioni croniche*. L'associazione con cistiti recidivanti è, allo stesso tempo, causa ed effetto del diverticolo, non essendo solitamente possibile eliminare il focolaio batterico intradiverticolare.

Generalmente è possibile palpare una *formazione nodulare adiacente alla parete anteriore della vagina*; tipica, quando presente, è la *fuoriuscita di materiale purulento* dal meato uretrale esterno dopo spremitura accurata. Se sospettata, la diagnosi può essere confermata dall'*ecografia uretrale* e dall'*uretroscopia*, ed eventualmente dal cateterismo del diverticolo e dalla successiva dimostrazione radiologica previa introduzione del mezzo di contrasto.

La *terapia* è chirurgica, essendo necessaria l'escissione del diverticolo.

Caruncola uretrale

Si tratta di una tumefazione benigna, ipervascolarizzata, di colore rosso, che origina dal margine posteriore del meato uretrale esterno; si presenta **dopo la menopausa** ed è formata da tessuto connettivo ricco di cellule infiammatorie e di vasi sanguigni.

Dolore alla minzione, dispareunia (dolore durante i rapporti sessuali) e **sanguinamento intermittente**, anche in seguito a traumi minimi, costituiscono i sintomi più frequenti.

È necessario distinguere la caruncola dal carcinoma uretrale (che non ha una consistenza molle) e dall'uretrite senile.

Nei casi in cui è presente una sintomatologia algica è necessario **coagulare** o **asportare** chirurgicamente la caruncola, che può comunque recidivare.

MALATTIE DELL'URETRA

Stenosi uretrale

Colpisce qualsiasi età.

Eziologia: infezioni croniche, traumi esterni e interni (cateterizzazione vescicale), manovre o interventi chirurgici transuretrali.

Sintomi: segni di ostruzione urinaria, alterazioni del calibro e della portata del mitto, residuo di urine postminzionale valutabile ecograficamente.

Diagnosi: uroflussometria con valutazione ecografica del residuo postminzionale, ecografia uretrale, uretrografia, uretrocistoscopia.

Terapia: uretrotomia interna associata a dilatazioni uretrali, ricostruzione chirurgica dell'uretra.

Uretrite senile

Conseguenza dell'ipoestrogenismo postmenopausa.

Sintomatologia: pollachiuria, stranguria, incontinenza da urgenza minzionale, prurito vulvare.

Diagnosi: test al liquido di Lugol (soluzione iodata).

Terapia: ormonale (estrogeni in cicli di 3-6 mesi).

Diverticoli uretrali

Estroflessioni vere della mucosa uretrale.

Eziologia: infezioni croniche, esiti di parto spontaneo.

Diagnosi: ecografia uretrale, uretrografia o cistouretrografia minzionale.

Terapia: escissione chirurgica del diverticolo.

Caruncola uretrale

Tumefazione benigna ipervascolarizzata, di colore rosso.

Sintomatologia: stranguria, dispareunia iniziale, facile sanguinamento.

Terapia: escissione chirurgica.

MALATTIE DELLO SCROTO

L'ipoplasia e lo scroto bifido sono stati esposti nel capitolo sulle malformazioni dell'apparato urogenitale (vedi Cap. 4).

L'**edema idiopatico** dello scroto è una condizione che si osserva occasionalmente in età pediatrica. L'eziologia sarebbe da attribuire a una **reazione allergica** o all'instaurarsi di un **edema angioneurotico**. L'applicazione topica di **pomate antistaminiche** o **cortisoniche** favorisce la risoluzione del quadro clinico.

L'**edema scrotale** da stasi è una condizione frequente nei soggetti, soprattutto **anziani**, costretti a letto per un lungo periodo di tempo, nonché nei pazienti sottoposti a linfadenectomia pelvica per neoplasia. La condizione è generalmente risolta dal **sollevamento dello scroto** in modo da favorire il drenaggio linfatico, utilizzando un sosensorio oppure posizionando sotto lo scroto un mezzo di sostegno quando il paziente è confinato a letto.

MALATTIE DELLO SCROTO

Edema idiopatico

Si osserva occasionalmente in età pediatrica.

Eziologia: reazione allergica o edema angioneurotico.

Edema scrotale da stasi

Frequente nei soggetti costretti a letto per molto tempo.

MALATTIE DEL FUNICOLO SPERMATICO

Spermatocele

Viene così definita una lesione dell'epididimo, indolore, contenente spermatozoi, situata generalmente subito al di sopra del testicolo e separata da esso; raramente supera il diametro di 0,5-1 cm ma, qualora assuma dimensioni cospicue, si può difficilmente distinguere dall'idrocele. L'esame macro- e microscopico del liquido estratto per puntura chiarisce la diagnosi; nel caso si tratti di spermatocele, il liquido, di colore chiaro, appare nebuloso a causa della presenza di spermatozoi in sospensione, che sono evidenziati con l'esame al microscopio.

Se le dimensioni dello spermatocele divengono tali da causare problemi al paziente si procede alla *rimozione chirurgica* per via scrotale.

Idrocele

Si tratta di una *raccolta di liquido tra i due foglietti della tunica vaginale*, soprattutto della porzione che circonda il testicolo. Si distinguono due forme. La prima è l'*idrocele comunicante* frequente in età pediatrica, che è dovuto alla mancata chiusura del processo vaginale per cui si ha una comunicazione tra la cavità addominale e quella scrotale. In questi casi si osserva costantemente un'ernia inguinale. La presenza della comunicazione con il peritoneo è responsabile della riduzione del volume dell'idrocele nelle ore notturne, seguita da un progressivo ingrandimento durante le ore diurne. La seconda forma, più frequente nell'adulto, è *secondaria a traumi locali*, a *processi infettivi* specifici del testicolo o dell'epididimo o a *trattamento radioterapico*.

Il *quadro clinico* si manifesta con un aumento di volume dell'emiscroto interessato, nel quale si può palpare una *tumefazione tesa, transilluminabile*; la transilluminazione è utile nell'escludere la presenza di una massa solida, indicativa di neoplasia. Qualora sussistano dubbi è sufficiente eseguire un'*ecografia scrotale* che ne metterà in evidenza l'aspetto ipoecogeno.

Il primo *approccio terapeutico* è costituito dal tentativo di provocare la sclerosi della cavità vaginale; dopo avere aspirato il liquido contenuto nella cavità dell'idrocele, che appare limpido e giallastro, si introducono sostanze, quali l'acido acetilsalicilico o la rolitetraciclina, che inducendo una fibrosi reattiva ne provocano la chiusura. Questa modalità di trattamento è soggetta a frequenti recidive. L'escissione chirurgica della tunica vaginale in esubero risolve il quadro clinico; sono possibili, ma rare, le recidive; nel caso in cui si tratti di un idrocele comunicante, sarà necessario effettuare, congiuntamente alla rimozione della tunica vaginale, una plastica della parete addominale.

Varicocele

Si tratta di un'affezione comune, che colpisce il 10% circa dei soggetti di sesso maschile di età compresa tra 15 e 45 anni. Consiste nella *dilatazione delle vene del plesso pampiniforme*; l'affezione è più comune a *sinistra*. Ciò è dovuto al maggiore carico venoso a sinistra imputabile allo sbocco ad angolo retto della vena spermatica sinistra nella vena renale omolaterale; la vena spermatica destra, invece, termina ad angolo acuto direttamente nella vena cava, causando un minore carico venoso a valle.

Questa situazione anatomica si somma a una meiopragia costituzionale nei soggetti predisposti, che causa una minore competenza del sistema valvolare delle vene del plesso pampiniforme provocandone la dilatazione.

La presenza di un **varicocele destro**, comparso rapidamente in soggetti anziani, impone l'esecuzione di esami atti a identificare la presenza di una lesione occupante spazio renale o retroperitoneale che, comprimendo il sistema venoso destro, ne costituisca la causa.

La **sintomatologia** del varicocele è dominata prevalentemente da un **senso di peso** e un **dolore sordo** a livello dello scroto omolaterale.

L'**esame obiettivo**, eseguito in posizione eretta, mette in evidenza la presenza di una **massa, localizzata superiormente e posteriormente al testicolo**, che ricorda alla palpazione una corona di rosario; l'esecuzione della manovra di Valsalva (ponzamento) consente spesso di apprezzare un aumento delle dimensioni della massa causato dall'aumento del reflusso venoso. **Il passaggio alla posizione supina, invece, ne riduce le dimensioni.**

L'**accertamento diagnostico** prevede l'esecuzione di uno **spermiogramma**, che in circa il 50% dei pazienti mette in evidenza una riduzione della motilità degli spermatozoi, un'abnorme percentuale di forme anomale e altre alterazioni che sono causa di infertilità (vedi Cap. 24). L'**esame ecografico** è in grado di mettere in evidenza la dilatazione venosa del plesso funicolare; l'esecuzione di un esame Doppler, o meglio di un ecocolor-Doppler, permette di valutare il grado del reflusso sia in condizioni di riposo sia sotto sforzo (manovra di Valsalva).

La **terapia** si impone qualora il paziente riferisca una sintomatologia algica o un senso di peso scrotale e, più frequentemente, nel tentativo di correggere le anomalie dello sperma anche se, in quest'ultimo caso, solo nel 50-60% dei pazienti si otterrà un miglioramento dei parametri del seme.

Malgrado siano state proposte di recente nuove tecniche di trattamento, quali la sclerosi, l'occlusione tramite cateterismo e altre, il trattamento migliore resta ancora la **legatura chirurgica della vena spermatica** interessata dalla dilatazione, che può essere "alta" (intervento di Ivanissevich), eseguita all'altezza della spina iliaca anteriore superiore, oppure "bassa", cioè eseguita a livello del canale inguinale.

La flebografia intraoperatoria è indicata per la valutazione del risultato chirurgico, soprattutto se si decide di eseguire una legatura alta della vena.

Torsione del funicolo spermatico

La torsione del funicolo spermatico provoca il **blocco del flusso ematico testicolare**; se il quadro acuto non è risolto rapidamente, ovvero entro 3-4 ore dall'esordio, si osserva costantemente come sequela un'**atrofia testicolare**; la patologia appare più frequente negli **adolescenti**.

La mancata fissazione del testicolo alla base dello scroto, attribuita all'assenza del *gubernaculum testis*, unitamente alle maggiori dimensioni della tunica vaginale che si osservano nei soggetti predisposti, permettono una notevole mobilità al testicolo favorendone la rotazione completa ed eventualmente lo strozzamento come conseguenza della contrazione del muscolo cremastere, indotta da traumi anche minimi.

Il quadro clinico della torsione del funicolo spermatico, definito scroto acuto, consiste nell'insorgenza improvvisa di dolore a un testicolo, immediatamente seguito da un aumento di volume del testicolo e dello scroto con arrossamento della cute scrotale, dolore ai quadranti addominali inferiori e, saltuariamente, nausea e vomito. Tale quadro clinico si osserva anche in seguito a traumi, infezioni testicolari, epididimiti, torsione delle appendici testicolari. Qualora la torsione avvenga in un testicolo criptorchide localizzato nell'addome, diviene difficile porre un'esatta diagnosi di natura, in quanto il quadro clinico sarà quello dell'addome acuto. Solo l'esplorazione chirurgica addominale potrà definire la situazione clinica. Nella torsione del funicolo il dolore può anche essere sfumato e non accompagnato da segni scrotali.

L'**esame obiettivo** mette in evidenza, in taluni casi, l'**innalzamento del testicolo** provocato dall'accorciamento del funicolo; inoltre, il testicolo appare orizzontalizzato, mentre l'epididimo non si apprezza nella sua sede abituale. Un segno caratteristico, quando presente, è rappresentato dal-

l'aumento del dolore in seguito al sollevamento del testicolo verso l'inguine; questo segno è utile nella diagnosi differenziale con l'epididimite acuta in quanto, in tale caso, la manovra di sollevamento allevia il dolore.

Un emocromo eseguito a distanza di alcune ore può evidenziare una lieve leucocitosi.

All'**esame ecografico** il testicolo ischemico presenta una riduzione degli echi interni che contrasta con l'iperecogenicità dell'epididimo, dovuta alla presenza di un ingorgo vascolare. L'esame con color-Doppler può mettere in evidenza il blocco della perfusione arteriosa intraparenchimale e la presenza dell'ingorgo venoso.

La **scintigrafia testicolare** con ^{99}Tc consente di porre una diagnosi di natura nel 90-100% dei casi, mettendo in evidenza l'aspetto ipovascolarizzato del testicolo ischemico e contemporaneamente l'ipervascolarizzazione dell'epididimo. Purtroppo è praticamente impossibile ottenere che tale esame venga eseguito con procedura d'urgenza, il che ne vanifica l'utilizzo diagnostico.

La diagnosi differenziale va posta con l'orchiepididimite acuta, con i traumi e con la torsione delle vestigia embrionali. L'epididimite, rara prima della pubertà, è solitamente accompagnata da piuria. L'orchite parotitica sarà ovviamente accompagnata da una tumefazione della parotide.

La **prognosi** dipende dal grado di torsione presente e dalla rapidità con cui la diagnosi viene posta. Qualora sia presente una torsione di 720° sull'asse longitudinale, la mancata risoluzione del quadro entro 4-6 ore darà come esito un'atrofia testicolare. Gradi minori di torsione possono allungare l'intervallo prima della comparsa di alterazioni irreversibili. Superate le 24 ore dall'insorgenza della sintomatologia il danno è tale da esitare comunque in atrofia, nonostante la derotazione manuale e/o chirurgica.

Un tentativo di **derotazione manuale** deve essere compiuto in prima istanza, ricordando che il testicolo sinistro va derotato girando verso destra, mentre il testicolo destro va girato verso sinistra. Anche nel caso in cui la manovra abbia successo è necessario programmare la fissazione del testicolo allo scroto (**orchidopessi**) per evitare recidive. Il fallimento della derotazione impone l'**esplorazione chirurgica** con eventuale orchidopessi entro 4-6 ore dall'esordio clinico.

Va ricordato, inoltre, che le cause predisponenti alla torsione del funicolo sono generalmente presenti bilateralmente e, di conseguenza, l'intervento di orchidopessi deve essere eseguito da entrambi i lati.

MALATTIE DEL FUNICOLO SPERMATICO

Spermatocele

Formazione cistica dell'epididimo, non dolente, contenente spermatozoi.

Diagnosi: esame obiettivo, controllo ecografico, esame del liquido aspirato mediante puntura sotto guida ecografica.

Terapia: rimozione chirurgica.

Idrocele

Raccolta di liquido tra i due foglietti della tunica albuginea.

Eziologia: forma comunicante, dell'età infantile, dovuta a mancata chiusura del processo vaginale; forma dell'adulto, secondaria a traumi, processi infettivi o trattamento radioterapico.

Clinica: aumento del volume dell'emiscroto interessato, transilluminabile.

Esami strumentali: valutazione ecografica.

Terapia: aspirazione e sclerosi della cavità; escissione chirurgica della tunica vaginale.

(segue)

(continua)

Varicocele

Dilatazione del plesso pampiniforme, più frequentemente a sinistra.

Clinica: sensazione di peso, anche controlaterale; aumento volumetrico dell'emiscroto.

Esami: spermioγραμμα, Doppler-sonografia delle vene del plesso pampiniforme; ecocolor-Doppler del plesso venoso.

Terapia: legatura chirurgica del plesso venoso da eseguire solo in presenza di alterazioni dello spermioγραμμα o se il varicocele sintomatico.

Torsione del funicolo

Torsione di 360° o più del funicolo spermatico, che determina assenza di flusso ematico intratesticolare; ciò può esitare, se il quadro clinico acuto non si risolve entro 3-4 ore, in atrofia testicolare.

Clinica: insorgenza improvvisa di dolore, con aumento di volume del testicolo e dello scroto e arrossamento della cute dello stesso, dolore a livello dei quadranti addominali inferiori, vomito e nausea.

Diagnosi differenziale: orchiepididimite, traumi, infezioni testicolari, torsioni delle appendici testicolari.

Esami: ecocolor-Doppler.

Terapia: derotazione manuale e fissazione chirurgica del testicolo (orchidopessi), anche controlaterale.

MALATTIE DEL TESTICOLO

Le malattie del testicolo, distinte in congenite e acquisite, sono elencate nella tabella 28.3.

Torsioni delle appendici testicolari

Le appendici testicolari sono vestigia embrionali, localizzate al polo superiore del testicolo e in vicinanza della testa dell'epididimo; quando sono peduncolate, possono andare incontro a torsione e necrosi. L'importanza di questa patologia, frequente negli *adolescenti*, è dovuta all'estrema difficoltà di distinzione dalla torsione del funicolo spermatico. Solo nella fase iniziale, a causa della tipica comparsa di una **tumefazione dolente localizzata al polo superiore del testicolo di colore bluastro** in trasparenza quando venga stirata la cute scrotale, è possibile sospettare la diagnosi; nel caso in cui ciò non avvenga è necessario ricorrere all'**esplorazione chirurgica**, che chiarirà la diagnosi e permetterà la rimozione dell'appendice necrotica.

Tabella 28.3 Malattie del testicolo (in corsivo sono riportate le patologie trattate in questo capitolo)

Congenite	Acquisite
Anomalie di numero	Traumi
Ipogonadismo	<i>Torsione delle appendici testicolari</i>
Ectopia e criptorchidismo	

MALATTIE DEL TESTICOLO**Torsione delle appendici testicolari**

Patologia frequente negli adolescenti.

Clinica: tumefazione dolente localizzata, colore bluastro in trasparenza.

Terapia: esplorazione chirurgica.

AUTORI	XIX
PREFAZIONE	XXV
1. CENNI DI ANATOMIA DELL'APPARATO UROGENITALE	1
<i>F.P. Schena, P. Ditunno</i>	
Reni	1
Anatomia macroscopica	1
Anatomia microscopica del nefrone	4
Interstizio	12
Vascolarizzazione renale	12
Circolo linfatico	14
Innervazione del rene	14
Vie urinarie	15
Anatomia macroscopica	15
Anatomia microscopica	16
Apparato genitale	17
Anatomia macroscopica	17
2. CENNI DI FISILOGIA DELL'APPARATO UROGENITALE	23
<i>C. Manno, P. Ditunno</i>	
Introduzione	23
Filtrazione glomerulare	23
Controllo della filtrazione glomerulare	25
Regolazione del filtrato glomerulare e del flusso plasmatico renale	26
Riassorbimento e secrezione tubulare	27
Tubulo prossimale	28
Ansa di Henle	31
Tubulo distale	33
Tubulo collettore	34
Pelvi e uretere	35
Vescica	36
Fase di riempimento	37
Fase di svuotamento	37
Apparato genitale maschile	38
Fisiologia del pene	38

3. CENNI DI SEMEIOTICA DELL'APPARATO UROGENITALE	41
<i>C. Manno, G. Grandaliano, P. Martino, G.A. Saracino, P. Ditonno</i>	
Semeiotica fisica	41
Anamnesi	41
Esame obiettivo	45
Semeiotica di laboratorio	48
Esami di laboratorio	48
Semeiotica strumentale	69
Biopsia renale	69
Biopsia della prostata	72
Biopsia surrenalica	74
Esami radiologici	74
Ecografia	76
Ecocolor-Doppler	80
Tomografia computerizzata (TC)	80
Risonanza magnetica (RM)	81
Scintigrafia	82
Tomografia a emissione di positroni (PET)	83
Semeiotica endoscopica	84
Cistoscopia	84
Ureterorenoscopia	84
Cateterismo vescicale	85
Epicistostomia percutanea	85
Esame urodinamico	86
 4. MALFORMAZIONI DELL'APPARATO UROGENITALE	 91
<i>P. Ditonno, F.P. Selvaggi, F.P. Schena, F. Pesce</i>	
Embriologia dell'apparato urogenitale	91
Malformazioni urogenitali	94
Malformazioni renali	96
Agenesia renale bilaterale	96
Agenesia renale unilaterale	96
Rene soprannumerario	96
Ipoplasia renale	97
Malattie cistiche dei reni	97
Eziopatogenesi	97
Reni policistici dell'adulto	99
Reni policistici del bambino	102
Rene multicistico	103
Rene a spugna	103
Cisti renali acquisite	104
Anomalie di posizione e di fusione del rene	105
Ectopia renale	105
Fusione renale	105
Malformazioni dell'uretere	108
Eziopatogenesi	108
Atresia ureterale	109
Duplicazione ureterale	110
Ectopia ureterale	111
Ureterocele	111
Megauretere	112

Uretere retrocavale	114
Malformazioni della vescica	115
Estrofia	115
Persistenza dell'uraco	115
Ano imperforato e fistole urorettali	115
Malformazioni del pene e dell'uretra	116
Anomalie di numero e dimensioni	116
Duplicazione uretrale e megalouretra	116
Valvole uretrali posteriori	116
Stenosi uretrali congenite	118
Ano imperforato e fistole urorettali	118
Ipospadi	118
Epispadi	119
Stenosi distale dell'uretra femminile	119
Fusione labiale	119
Malformazioni del testicolo	120
Ectopia testicolare e criptorchidismo	120
Anomalie di numero	122
 5. DISORDINI DELL'EQUILIBRIO IDROELETTROLITICO	 123
<i>L. Gesualdo, P. Cirillo</i>	
Introduzione	123
Contrazione del volume extracellulare (stati di disidratazione)	124
Definizione	124
Eziopatogenesi e fisiopatologia	124
Sintomatologia	126
Diagnosi ed esami di laboratorio	126
Terapia	127
Eccesso di volume extracellulare (stati edematosi)	127
Definizione	127
Eziopatogenesi e fisiopatologia	127
Sintomatologia	128
Diagnosi ed esami di laboratorio	128
Terapia	128
Iponatriemie	129
Definizione	129
Eziopatogenesi e fisiopatologia	129
Sintomatologia	132
Diagnosi ed esami di laboratorio	132
Terapia	132
Ipernatriemie	133
Definizione	133
Eziopatogenesi e fisiopatologia	133
Sintomatologia	134
Diagnosi ed esami di laboratorio	134
Terapia	134
Ipopotassiemie	135
Definizione	135
Omeostasi del potassio	135
Eziopatogenesi e fisiopatologia	136
Sintomatologia	137

Diagnosi e dati di laboratorio	137
Terapia	138
Iperpotassiemie	138
Definizione	138
Eziopatogenesi	139
Sintomatologia	139
Diagnosi ed esami di laboratorio e strumentali	140
Terapia	140
6. ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE	143
<i>L. Gesualdo, P. Cirillo</i>	
Omeostasi acido-base	143
Definizioni	143
Fisiologia dell'equilibrio acido-base	144
Integrazione funzionale dei diversi sistemi tampone nel mantenimento dell'omeostasi acido-base	145
Diagnosi	147
Acidosi metabolica	148
Definizione	148
Eziopatogenesi e fisiopatologia	148
Sintomatologia	149
Dati di laboratorio e diagnosi	150
Principi generali di terapia	150
Acidosi metabolica con "gap anionico elevato" e "gap osmolare" normale	151
<i>Chetoacidosi</i>	151
Definizione	151
Eziopatogenesi e fisiopatologia	151
Diagnosi	151
Sintomatologia e dati di laboratorio	151
Terapia	152
<i>Acidosi lattica</i>	152
Definizione ed eziopatogenesi	152
Sintomi, diagnosi e dati di laboratorio	153
Terapia	153
<i>Acidosi metabolica in corso di insufficienza renale</i>	153
Fisiopatologia	153
Sintomi e diagnosi	153
Terapia	154
Acidosi metabolica con "gap anionico" e "gap osmolare" normali	154
Acidosi metabolica con "gap anionico" e "gap osmolare" aumentati	154
Alcalosi metabolica	155
Definizione	155
Eziopatogenesi e fisiopatologia	156
Sintomatologia	157
Diagnosi e dati di laboratorio	157
Terapia	157
Acidosi respiratoria	159
Definizione	159
Eziopatogenesi e fisiopatologia	159
Sintomatologia	159
Diagnosi e dati di laboratorio	159

Terapia	159
Alcalosi respiratoria	160
Definizione	160
Eziopatogenesi e fisiopatologia	160
Sintomatologia	160
Diagnosi	160
Terapia	160
7. GLOMERULONEFRITI	163
<i>F.P. Schena, M. Rossini, F. Pesce</i>	
Definizione	163
Epidemiologia	163
Eziologia	164
Patogenesi	164
Ruolo delle molecole di costimolazione linfocitaria nella patogenesi delle glomerulonefriti	164
Ruolo della risposta Th ₁ e Th ₂ nella patogenesi delle glomerulonefriti	165
Ruolo dei sistemi umorali e cellulari	166
Formazione degli immunocomplessi	168
Ruolo delle cellule renali residenti	176
Meccanismi di progressione del danno renale	176
Meccanismi di difesa a livello glomerulare	177
Progressione del danno glomerulare	178
Progressione del danno tubulo-interstiziale	180
Progressione del danno interstiziale	182
Considerazioni cliniche	183
Terapia	184
Sindromi cliniche delle glomerulonefriti primitive	185
<i>A. Sindrome nefritica</i>	186
Glomerulonefrite acuta poststreptococcica	186
<i>B. Sindrome nefritica con rapido deterioramento della funzione renale</i>	191
Glomerulonefrite rapidamente progressiva	191
<i>C. Anomalie urinarie</i>	196
Glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA (malattia di Berger)	196
Anomalie urinarie transitorie e permanenti	203
<i>D. Sindrome nefrosica</i>	207
Definizione	207
Epidemiologia	207
Eziopatogenesi	207
Sintomatologia	209
Dati di laboratorio	210
Referto della biopsia renale	210
Diagnosi	211
Complicanze	211
Decorso clinico	213
Prognosi	213
Terapia	213
Correzione delle alterazioni del metabolismo lipidico	214
Glomerulonefrite a lesioni minime	216
Glomerulosclerosi focale e segmentaria	224
Glomerulonefrite membranosa	230

Glomerulonefrite membrano-proliferativa	238
Glomerulonefriti secondarie	245
Glomerulonefrite lupica	246
Porpora di Schönlein-Henoch	260
Sindrome di Goodpasture	265
Vascoliti ANCA-associate	269
Glomerulonefriti in altre malattie sistemiche	278
Glomerulonefrite crioglobulinemica	279
Glomerulopatie nel corso di paraproteinemie	286
Referto della biopsia renale	291
Amiloidosi	298
Glomerulopatie fibrillose	305
Glomerulonefriti postinfettive	307
Glomerulopatie nelle epatopatie	311
Glomerulopatie nel corso di neoplasie	312
Nefropatia diabetica	312
Sindrome di Alport	321
 8. NEFROPATIE TUBULARI EREDITARIE	 329
<i>C. Manno</i>	
Introduzione	329
Glicosuria renale familiare	329
Definizione	329
Eziopatogenesi	329
Sintomatologia, diagnosi e terapia	330
<i>Malassorbimento di glucosio-galattosio</i>	330
Aminoacidurie	330
<i>Malattia di Hartnup</i>	331
Definizione	331
Eziopatogenesi	331
Sintomatologia, diagnosi e terapia	331
<i>Metioninuria</i>	331
<i>Cistinuria</i>	331
Definizione	331
Eziopatogenesi	331
Sintomatologia	332
Diagnosi e terapia	332
<i>Intolleranza proteica lisinurica</i>	332
<i>Iminoglicinuria</i>	333
<i>Aminoaciduria acidica</i>	333
Acidosi tubulare renale	333
<i>Acidosi tubulare renale prossimale o di tipo 2 (ATR-2)</i>	334
Definizione	334
Sintomatologia e dati di laboratorio	335
Diagnosi	336
Terapia	336
<i>Acidosi tubulare renale distale classica o di tipo 1 (ATR-1)</i>	336
Definizione	337
Sintomatologia e dati di laboratorio	337
Diagnosi	337
Terapia	337

<i>Acidosi tubulare renale mista o di tipo 3 (ATR-3)</i>	338
<i>Acidosi tubulare renale distale iperkaliemica generalizzata o di tipo 4 (ATR-4)</i>	338
<i>Acidosi tubulari renali ereditarie: eziopatogenesi</i>	338
Sindrome di Fanconi	339
Definizione	339
Eziopatogenesi	339
Sintomatologia e diagnosi	340
Terapia	340
<i>Cause idiopatiche di sindrome di Fanconi</i>	340
<i>Malattia di Dent</i>	340
<i>Sindrome oculo-cerebro-renale di Lowe</i>	341
<i>Cistinosi</i>	341
<i>Glicogenosi</i>	341
<i>Tirosinemia</i>	341
<i>Galattosemia</i>	342
<i>Malattia di Wilson</i>	342
<i>Intolleranza ereditaria al fruttosio</i>	342
Disordini ipertensivi ipokaliemici ereditari	342
<i>Sindrome di Liddle</i>	342
Ipofosfatemie familiari	342
<i>Rachitismo ipofosfatemico familiare legato al cromosoma X</i>	343
Definizione ed eziopatogenesi	343
Sintomatologia e diagnosi	343
Terapia	343
<i>Rachitismo ipofosfatemico ereditario con ipercalciuria</i>	344
<i>Rachitismo "Vitamina D-dipendente" di tipo I</i>	344
<i>Rachitismo "Vitamina D-dipendente" di tipo II</i>	344
Pseudoipoparatiroidismo	344
<i>Pseudoipoparatiroidismo di tipo I</i>	345
<i>Pseudoipoparatiroidismo di tipo II</i>	345
Sindrome di Bartter e patologie correlate	346
Definizione	346
Eziopatogenesi	346
Sintomatologia e diagnosi	346
Terapia	347
Diabete insipido nefrogenico	348
Definizione	348
Eziopatogenesi	348
Sintomatologia e diagnosi	348
Terapia	349
9. NEFROPATIE INTERSTIZIALI	351
<i>G. Grandaliano</i>	
Introduzione	351
Nefrite interstiziale acuta	351
Definizione	351
Epidemiologia	351
Eziopatogenesi	352
Sintomatologia	353
Referto della biopsia renale	353
Decorso clinico, prognosi e terapia	353

Nefropatia tubulo-interstiziale cronica	354
Definizione	354
Epidemiologia	354
Eziopatogenesi	356
Referto della biopsia renale	356
Sintomatologia	357
Decorso clinico, prognosi e terapia	
10. NEFROPATIE VASCOLARI	359
<i>G. Pertosa</i>	
Introduzione	359
Nefropatie vascolari ipertensive	359
Nefroangiosclerosi arteriolare benigna	362
Nefroangiosclerosi arteriolare maligna	364
Ipertensione nefrovascolare	369
Nefropatie vascolari ischemiche	369
Infarto renale	371
Malattia ateroembolica delle arterie renali	373
Trombosi della vena renale	374
Nefropatie vascolari associate a discoagulopatia	374
Sindrome emolitico-uremica (SEU)	378
Necrosi corticale simmetrica	
11. GESTOSI O PREECLAMPSIA	381
<i>L. Gesualdo, G.S. Netti, V. Montinaro, F.P. Schena</i>	
Definizione	381
Epidemiologia	381
Eziopatogenesi	382
Patogenesi della preeclampsia	383
Alterazione del tono vascolare	383
Sistema della coagulazione e fattore tissutale	387
Condizioni predisponenti	389
Sintomatologia	389
Dati di laboratorio	390
Referto istologico	391
Diagnosi	392
Complicanze	392
Prognosi	393
Prevenzione e terapia	
12. INSUFFICIENZA RENALE ACUTA	397
<i>V. Montinaro, G.S. Netti, L. Gesualdo</i>	
Introduzione	397
Epidemiologia	398
Insufficienza renale acuta prerenale	398
Sintomatologia	400
Esami di laboratorio	400
Decorso e terapia	401
Insufficienza renale acuta postrenale	401
Eziopatogenesi	401
Sintomatologia	402

Diagnosi	402
Terapia	402
Insufficienza renale acuta organica	402
Eziopatogenesi e fisiopatologia	403
Sintomatologia	407
Dati di laboratorio	407
Interessamento sistemico e complicanze	409
Decorso clinico e prognosi	410
Terapia	410
 13. INSUFFICIENZA RENALE CRONICA	 413
<i>V. Montinaro, L. Gesualdo</i>	
Introduzione	413
Epidemiologia	414
Eziopatogenesi	416
Fisiopatologia	416
Quadro clinico	419
Terapia	423
 14. TRAPIANTO DI RENE: VALUTAZIONE PRETRAPIANTO	 427
<i>G. Grandaliano, G. Carrieri, E. D'Orazio, F.P. Schena</i>	
Introduzione	427
Trapianto da vivente o da cadavere?	427
Processo della valutazione e controindicazioni assolute	428
Protocollo di valutazione clinica, laboratoristica e strumentale.	429
Gestione del paziente in lista d'attesa	433
 15. TRAPIANTO DI RENE: CHIRURGIA E FOLLOW-UP	 435
<i>G. Grandaliano, A. Schena, M. Battaglia, L. Gesualdo, F.P. Schena, F.P. Selvaggi</i>	
Introduzione	435
Perché il trapianto di rene	435
Indicazioni e controindicazioni	438
Istocompatibilità	438
Il donatore	440
L'età del donatore	440
Tecnica chirurgica	441
Terapia immunosoppressiva	444
Risultati clinici del trapianto	448
 16. SINDROMI DELL'OSTRUZIONE DELLE VIE URINARIE	 451
<i>P. Ditunno, M. Battaglia, G. Lucarelli, F.P. Selvaggi</i>	
Fisiopatologia	451
Introduzione	451
Eziologia	451
Anatomia patologica	451
Ostruzione del giunto pielo-ureterale	455
Epidemiologia	455
Eziopatogenesi	455
Sintomatologia	455
Diagnosi	455
Terapia	456

Iperplasia prostatica benigna	456
Introduzione	456
Epidemiologia	457
Sintomatologia	460
Diagnosi	462
Diagnosi differenziale	462
Terapia	463
Reflusso vescico-ureterale	466
Introduzione	466
Epidemiologia	466
Eziopatogenesi	467
Fisiopatologia	468
Sintomatologia	469
Diagnosi	469
Terapia	470
17. INFEZIONI DELL'APPARATO UROGENITALE	471
<i>L. Gesualdo, G. Stallone, S. Palazzo, F.P. Selvaggi</i>	
Definizione	471
Classificazione	471
Infezioni aspecifiche	471
Epidemiologia	472
Condizioni predisponenti	473
Eziologia	473
Clinica e terapia	478
La prostatite	482
Trattamento	485
Profilassi	488
Infezioni specifiche	489
Tubercolosi urogenitale	489
Infezioni a trasmissione sessuale	491
Uretrite gonococcica	491
Uretrite non gonococcica	492
Linfogranuloma venereo	492
Herpes genitalis	492
Sifilide primaria	492
Condilomi acuminati	493
18. CALCOLOSI RENALE E URINARIA	495
<i>L. Gesualdo, B. Infante, P. Ditunno, P. Martino</i>	
Definizione	495
Epidemiologia	495
Fisiopatologia	496
Fattori organici	498
Fattori funzionali	499
Sintomatologia	504
Diagnosi	505
Terapia	506
Trattamento della colica renale	507
Frantumazione dei calcoli mediante trattamento extracorporeo	507
Trattamento dei calcoli renoureterali mediante estrazione endoscopica o percutanea	507

Terapia chirurgica	508
Profilassi delle recidive	508
19. TRAUMI DELL'APPARATO UROGENITALE	511
<i>S. Palazzo, C. Bettocchi, G. Palella, F.P. Selvaggi</i>	
Introduzione	511
Traumi renali	512
Epidemiologia	512
Eziopatogenesi	512
Sintomatologia	513
Complicanze	514
Diagnosi	514
Prognosi	515
Terapia	515
Traumi ureterali	515
Eziopatogenesi	515
Sintomatologia	516
Diagnosi	516
Prognosi	516
Terapia	516
Traumi vescicali	517
Eziopatogenesi	517
Sintomatologia	517
Diagnosi	517
Prognosi	518
Terapia	518
Traumi uretrali	518
Eziopatogenesi	518
Sintomatologia	518
Diagnosi	519
Prognosi	519
Terapia	519
Traumi del pene	520
Traumi dello scroto	520
Traumi testicolari	520
20. CARCINOMA UROTELIALE: TUMORI DELLA PELVI RENALE, DELL'URETERE E DELLA VESCICA	523
<i>S. Palazzo, G.A. Saracino, V. D. Ricapito</i>	
Tumori uroteliali della pelvi renale e dell'uretere	523
Epidemiologia	523
Eziologia	523
Sintomatologia	524
Diagnosi	525
Prognosi	525
Terapia	525
Tumori della vescica	527
Epidemiologia	527
Eziologia	527
Sintomatologia	529
Diagnosi	529

Prognosi	532
Terapia	533
21. TUMORI DEL SURRENE E DEL RENE	539
<i>M. Battaglia, G. Lucarelli, M. Falagario, F.P. Selvaggi</i>	
Surrene	539
Tumori surrenalici	540
Sintomatologia	540
Diagnosi	540
Diagnosi differenziale tra tumori benigni e maligni del surrene	540
Cisti surrenaliche	541
Metastasi	541
Mielolipoma	541
Tumori della corticale del surrene	542
Adenoma	542
Carcinoma surrenalico	542
Tumori della midollare del surrene	544
Ganglioneuroma e neuroblastoma	544
Feocromocitoma	544
Tumori del rene	548
Oncocitoma	548
Angiomiolipoma	549
Carcinoma renale	549
Trattamento	556
Chirurgia	556
Terapia medica	557
Tumore di Wilms	560
22. CARCINOMA DELLA PROSTATA	563
<i>P. Ditonno, G. Lucarelli, F.P. Selvaggi</i>	
Epidemiologia	563
Fattori di rischio	564
Fattori genetici	564
Età	564
Androgeni	565
Dieta	565
Eziologia	565
Chemioprevenzione	568
Storia naturale	568
Anatomia patologica	569
Sintomatologia	571
Diagnosi	572
Antigene prostatico specifico (PSA)	572
Terapia	576
23. TUMORI GENITALI	585
<i>M. Battaglia, G. Lucarelli</i>	
Tumori del testicolo	585
Introduzione	585
Epidemiologia	585
Eziologia	585

Patogenesi e anatomia patologica	586
Sintomatologia	589
Diagnosi	590
Stadiazione	592
Terapia	592
Prognosi	594
Carcinoma del pene	595
Epidemiologia	595
Eziologia	595
Sintomatologia	597
Diagnosi	597
Prognosi	599
24. INFERTILITÀ MASCHILE	601
<i>C. Bettocchi, G. Lucarelli, F.P. Selvaggi</i>	
Introduzione	601
Eziopatogenesi	602
Diagnosi	604
Terapia	605
25. DISFUNZIONE ERETTILE E DISTURBO DELL'IDENTITÀ DI GENERE	609
<i>C. Bettocchi, G. Lucarelli, M. Battaglia, F.P. Selvaggi</i>	
Disfunzione erettile	609
Introduzione	609
Eziologia	609
Diagnosi	611
Terapia	614
Disturbo dell'identità di genere	617
Definizione ed epidemiologia	617
Eziologia	617
Diagnosi e terapia ormonale	618
26. VESCICA NEUROLOGICA	621
<i>G.A. Saracino, R. Peschechera, G. Pace</i>	
Introduzione	621
Epidemiologia	621
Eziopatogenesi	621
Correlazione fra livello di lesione e disfunzione vescico-sfinterica	623
Classificazione	623
Quadri clinici	624
Diagnosi	628
Terapia	631
Tecniche invasive	633
27. INCONTINENZA URINARIA	635
<i>G.A. Saracino, G. Pace, F.P. Selvaggi</i>	
Introduzione	635
Definizione	635
Classificazione	635
Epidemiologia	636
Eziopatogenesi	637

Terapia	642
Incontinenza da rigurgito (iscuria paradossa)	643
Enuresi	643
Incontinenza nell'anziano	644
28. MALATTIE DEL PENE, DELL'URETRA, DELLO SCROTO, DEL FUNICOLO SPERMATICO E DEL TESTICOLO	647
<i>C. Bettocchi, P.S. Palazzo, V.D. Ricapito, F.P. Selvaggi</i>	
Introduzione	647
Malattie del pene	647
Priapismo	647
Induratio penis plastica (malattia di La Peyronie)	648
Fimosi	648
Parafimosi	649
Frenulo corto	649
Malattie dell'uretra maschile	649
Stenosi del meato uretrale	649
Stenosi dell'uretra	649
Malattie dell'uretra femminile	650
Uretrite senile	650
Diverticolite uretrale	650
Caruncola uretrale	651
Malattie dello scroto	651
Malattie del funicolo spermatico	652
Spermatocele	652
Idrocele	652
Varicocele	652
Torsione del funicolo spermatico	653
Malattie del testicolo	655
Torsioni delle appendici testicolari	655
BIBLIOGRAFIA	657
INDICE ANALITICO	673

Indice dei filmati contenuti nel DVD

Il DVD allegato, oltre a un ricco atlante iconografico, contiene una raccolta inedita di 18 filmati relativi a interventi chirurgici e a manovre diagnostiche "invasive" sull'apparato urinario.

Esame obiettivo genitali esterni [capitolo 3]	Nefrectomia laparoscopica [capitolo 15]
Cateterismo vescicale [capitolo 3]	Trapianto di rene [capitolo 15]
Biopsia prostatica transrettale [capitolo 3]	Resezione transuretrale della prostata (TURP) [capitolo 16]
Biopsia prostatica transperineale [capitolo 3]	Litotrissia extracorporea (ESWL) [capitolo 18]
Ureterorenoscopia e manovre endourologiche [capitolo 3]	Cistoscopia + resezione transuretrale di neoplasia vescicale (TURBT) [capitolo 20]
Agobiopsia renale [capitolo 3]	Prostatectomia radicale retropubica (RRP) [capitolo 22]
Emodialisi [capitolo 13]	Circoncisione [capitolo 28]
Inserimento catetere per dialisi peritoneale [capitolo 13]	Idrocelectomia [capitolo 28]
Dialisi peritoneale [capitolo 13]	
Nefrectomia lombotomica [capitolo 15]	

(In parentesi quadra è indicato il capitolo che, nel testo, tratta l'argomento oggetto del video)

Malattie dei Reni e delle vie Urinarie

Francesco Paolo Schena _____

Francesco Paolo Selvaggi _____

Loreto Gesualdo _____

Michele Battaglia _____

4^a edizione

web
sito 

McGRAW-HILL